

**TIANA FAVERO ROSSI**

**TENDÊNCIAS DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE  
PULMÃO NO BRASIL ENTRE 1979 E 2004**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

**TIANA FAVERO ROSSI**

**TENDÊNCIAS DE MORTALIDADE POR CÂNCER DE  
PULMÃO NO BRASIL ENTRE 1979 E 2004**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal  
de Santa Catarina, como requisito para a  
conclusão do Curso de Graduação em  
Medicina.**

**Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima  
Professor Orientador: Prof. Dr. Antônio Fernando Boing**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2006**

*Dedico este trabalho às pessoas mais importantes em minha vida: meus pais, José Carlos e Salete e meu irmão Tiago, pela base sólida sobre a qual edifiquei meus sonhos e concretizo meus ideais.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus.

Aos meus queridos avós, para sempre presentes em minhas lembranças e em meu coração.

Aos meus primeiros mestres, meus pais, José Carlos e Salete, pela dedicação infinita, pelo incentivo e compreensão, pelas lições de vida e pelo amor incondicional.

À Tiago e Daniana, por estarem sempre presente, pelo apoio, por tudo que significam pra mim.

À Marcos Rubin, namorado e amigo de todas as horas, pelo amor, carinho, respeito, paciência e pelo auxílio na realização deste trabalho.

À Keith Kotani, “amiga-irmã” com quem dividi os melhores e os piores momentos nestes seis anos. Obrigada pela amizade sincera, pelo apoio nos momentos difíceis, pelas horas de descontração e principalmente, pela agradável e fiel companhia durante os estudos, o internato, os plantões, os cafezinhos no bar, os dias na praia, as noites de festas.

À Fernanda Reple, que compartilhou comigo alguns bons anos da faculdade, das expectativas do cotidiano da vida acadêmica e extra-acadêmica, sabendo cultivar uma amizade verdadeira.

Aos meus grandes amigos e amigas da MED012, que foram a minha família longe de casa e fizeram destes seis anos uma época inesquecível.

Ao professor orientador Antonio Fernando Boing pela disponibilidade, apoio e incentivo.

Aos pacientes pela confiança depositada em nossas mãos inexperientes, proporcionando o aprendizado médico.

E por fim, a todos que direta ou indiretamente me auxiliaram na elaboração deste trabalho.

## RESUMO

**Introdução:** Devido às mudanças nos padrões de tabagismo nas últimas décadas, o câncer de pulmão se tornou a maior causa de mortes por câncer no mundo e um dos mais importantes problemas de saúde pública.

**Objetivos:** Analisar a tendência temporal de mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão no Brasil entre 1979 e 2004.

**Métodos:** Os dados de mortalidade foram obtidos através do Sistema de Informações sobre Mortalidade e foram analisados de acordo com sexo e regiões do Brasil. Os dados populacionais provêm dos censos, das contagens populacionais e de estimativas intercensitárias. Os resultados esperados foram calculados pelo método direto de padronização de acordo com sexo e faixa etária e as tendências foram analisadas para cada sexo e região do Brasil.

**Resultados:** A mortalidade por câncer de pulmão correspondeu a aproximadamente 12% da mortalidade geral por neoplasias no Brasil durante o período. A tendência foi de acréscimo para ambos os sexos e regiões, exceto para a população masculina da região Sudeste, que manteve taxas estáveis. As maiores taxas foram observadas nas regiões Sul e Sudeste. Entretanto, a região Nordeste foi a que apresentou a maior tendência de acréscimo, seguida pelas regiões Centro-Oeste e Norte. Em todas as regiões, o incremento nas taxas de mortalidade foi maior entre as mulheres.

**Conclusões:** O aumento nas tendências pode ser justificado pelas diferenças na exposição aos fatores de risco, especialmente o tabagismo, no sistema de registro de óbitos e no acesso aos serviços de saúde, diagnóstico e tratamento.

## ABSTRACT

**Background:** Due to significant changes in smoking patterns within the past few decades, lung cancer became the major cause of cancer deaths in the world and one of the most important public health issues.

**Objective:** To analyze the time trends in trachea, bronchus and lung cancer mortality rates in Brazil from 1979 to 2004.

**Method:** Mortality data were obtained from the Mortality Information System and were analyzed according to sex and regions. Population data was collected from the national Census, population headcount and from the population estimates in non decennial censuses years. The expected values were calculated using direct standardization according to sex and age groups, and the trends were analyzed according to gender and regions of Brazil.

**Results:** Lung cancer mortality represents 12% of cancer deaths during the period. An trend increase was observed in both sex and regions, except for male population of Southeast region, which remained steady. The biggest rates were observed in South and Southeast regions. However, the Northeast region presented higher increasable trends, followed by Midwest and North. Throughout regions the increment in rates of mortality was bigger in women.

**Conclusions:** Trends increase can be justified due to the differences in risk factors exposure, specially smoking, quality of death certificate, and access to the health services, diagnosis and treatment.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CID	Código Internacional de Doenças
DO	Declaração de Óbito
IARC	Agência Internacional de Pesquisa em Câncer
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PNAD	Pesquisas Nacionais de Amostras Domiciliares
PTA	Poluição Tabagística Ambiental
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SNC	Sistema Nervoso Central
TAC	Tomografia Axial Computadorizada

## SUMÁRIO

<b>FALSA FOLHA DE ROSTO.....</b>	<b>i</b>
<b>FOLHA DE ROSTO.....</b>	<b>ii</b>
<b>DEDICATÓRIA.....</b>	<b>iii</b>
<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<b>iv</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>v</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>vi</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....</b>	<b>vii</b>
<b>SUMÁRIO.....</b>	<b>viii</b>
<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>2</b>
2.1. CONCEITO.....	2
2.2. INCIDÊNCIA.....	3
2.3. MORTALIDADE .....	4
2.4. FATORES ASSOCIADOS .....	5
2.4.1. TABAGISMO .....	5
2.4.2. TABAGISMO PASSIVO .....	8
2.4.3. EXPOSIÇÃO OCUPACIONAL .....	9
2.4.4. DOENÇA PULMONAR INFLAMATÓRIA .....	10
2.4.5. POLUIÇÃO AMBIENTAL .....	11
2.4.6. DIETA.....	11
2.4.7. SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA .....	12
2.4.8. DIFERENÇAS SEXUAIS.....	12
2.4.9. CONDIÇÕES SOCIOECONÔMICAS E ETNIA.....	13
2.5. CLASSIFICAÇÃO .....	13
2.6. SINAIS E SINTOMAS.....	14
2.7. DIAGNÓSTICO .....	16
2.8. ESTADIAMENTO.....	16
2.9 - TRATAMENTO.....	19
2.10 – PROGNÓSTICO .....	19
2.12 – PREVENÇÃO .....	20
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>22</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>23</b>
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>26</b>
<b>6. DISCUSSÃO .....</b>	<b>30</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>38</b>
<b>NORMAS ADOTADAS.....</b>	<b>42</b>



## 1. INTRODUÇÃO

O século XX testemunhou o surgimento de uma epidemia que transformou o câncer de pulmão, de doença rara, na principal causa de mortes por neoplasias malignas em todo o mundo. Inicialmente apresentou-se entre os homens de países industrializados da Europa e América do Norte, hoje, sua incidência e mortalidade vêm aumentando significativamente entre as populações de países em desenvolvimento, particularmente entre as mulheres.<sup>1,2</sup>

Embora os fatores genéticos exerçam papel fundamental na carcinogênese, a ocorrência de câncer é fortemente influenciada pela prevalência de fatores ambientais que, em conjunto, são responsáveis por aproximadamente 80 a 90% da incidência. A exposição ocupacional, a poluição ambiental, a doença pulmonar inflamatória e as condições socioeconômicas são fatores relacionados com a carcinogênese pulmonar.<sup>1, 2, 3,4</sup> Entretanto, o principal fator de risco indubitavelmente é o tabagismo. Já nas décadas de 50 e 60, estudos epidemiológicos demonstraram a relação causal entre o consumo de cigarros e o desenvolvimento da neoplasia.<sup>3</sup>

O câncer de pulmão acomete com maior frequência indivíduos do sexo masculino, com mais de 40 anos, na maioria fumantes. A neoplasia pulmonar permanece assintomática durante sua evolução, sendo que grande parte dos pacientes com manifestações clínicas decorrentes do tumor apresenta doença avançada ao diagnóstico, com poucas opções terapêuticas.<sup>1,2</sup> A mortalidade por câncer de pulmão é dependente das taxas de incidência, da sobrevida após o diagnóstico e principalmente dos padrões de consumo de tabaco em determinada população.<sup>2</sup>

Os dados estatísticos relacionados à neoplasia pulmonar representam um componente essencial dos programas de vigilância em saúde pública. Além de estimarem a importância do problema, facilitam o estabelecimento de diretrizes políticas e o planejamento de ações preventivas. Embora o Ministério da Saúde disponibilize os dados referentes aos óbitos por neoplasia pulmonar ocorridos no Brasil, existem poucos artigos na literatura médica nacional evidenciando o tema. O presente estudo visa analisar a tendência temporal e a distribuição espacial da mortalidade por neoplasia pulmonar no país, fornecendo, dessa forma, informações epidemiológicas que auxiliem na criação de ações nacionais voltadas à prevenção do tabagismo e no desenvolvimento de políticas de controle efetivas, com especificidades regionais.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Conceito

Câncer é o termo utilizado para definir uma classe com mais de 100 doenças que se caracterizam pela divisão e crescimento descontrolados de células anormais e pela tendência à disseminação e invasão de outros tecidos. No processo de carcinogênese uma célula normal sofre a ação de agentes iniciadores ou mutágenos, e de agentes promotores, estimulantes da proliferação celular, os quais causam desarranjos genéticos, que, por sua vez, levam à autonomia de crescimento celular e ao surgimento de uma alta instabilidade genética. Tal população de células torna-se progressivamente mais heterogênea, agregando outras vantagens adaptativas, como a capacidade de angiogênese e a produção de fatores autócrinos e parácrinos, os quais mantêm de forma independente o seu crescimento, favorecendo a invasão e a disseminação para outros tecidos do organismo, as metástases.<sup>5,6</sup>

As alterações celulares características do câncer decorrem de uma interação variável entre fatores internos, agentes externos e estilo de vida, provocando modificações na função dos genes que regulam a proliferação, a diferenciação e a morte celular. A importância de fatores genéticos é mais evidente nas neoplasias da infância, ao passo que o ambiente parece ser determinante em aproximadamente 80 a 90% das neoplasias do adulto.<sup>5,7</sup>

Fatores internos envolvem a herança familiar de genes sabidamente relacionados a determinados tipos de câncer, mutações genéticas espontâneas responsáveis pela regulação do crescimento das células, alterações hormonais e imunidade celular.<sup>7</sup> Agentes externos que sabidamente interferem no surgimento de neoplasias incluem exposição à radiação, à solventes orgânicos, ao asbesto e à agentes infecciosos como vírus e bactérias. O consumo de substâncias como o cigarro e o álcool, a exposição ao sol, a dieta, o sedentarismo e a obesidade são fatores relacionados ao estilo de vida que podem aumentar o risco de câncer. Frequentemente o surgimento do câncer se dá dez ou mais anos após a exposição aos agentes citados.<sup>6,7</sup>

Indivíduos de qualquer faixa etária estão sujeitos ao desenvolvimento de câncer, no entanto a população idosa é a mais acometida. A maior incidência de câncer na população geriátrica é decorrente da exposição prolongada, durante décadas, aos agentes externos, resultando em uma instabilidade genética, com maior susceptibilidade para mutagênese e uma menor capacidade de reparo do DNA.<sup>7,8</sup>

Dentre todas as neoplasias, o câncer de pulmão merece um destaque especial. Na primeira década do século XX era considerado uma doença rara, hoje se transformou em uma neoplasia com altas taxas de mortalidade e incidência crescente, particularmente no sexo feminino. É a única neoplasia cuja incidência e mortalidade tem aumentado progressivamente, a despeito da melhora e da maior agressividade terapêutica nos últimos anos e, como prova disso, estudos demonstram um aumento de 400% nas taxas de mortalidade por carcinoma pulmonar entre os anos de 1950 e 1990. Pode ser considerada uma das mais fatais formas de câncer, com um prognóstico extremamente pobre, crescimento e disseminação rápida e métodos de rastreamento pouco efetivos.<sup>1, 4, 7</sup>

A associação entre a exposição a novos agentes etiológicos, o aumento da expectativa de vida e a introdução de cigarros manufaturados com a adição de substâncias que induzem ao vício criou uma epidemia de mortalidade por câncer de pulmão que, atualmente, é um dos maiores problemas de saúde pública em discussão, tanto em países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Num âmbito mundial, o câncer pulmonar continuará sendo uma importante questão no século XXI, devido à incidência crescente do tabagismo entre mulheres e adolescentes e à comercialização indiscriminada de cigarros nos países subdesenvolvidos. Além disso, ainda existirá um número significativo de ex-fumantes, apresentando maior risco para o desenvolvimento de doenças relacionadas ao consumo do tabaco, principalmente a neoplasia pulmonar. Sabendo-se que o tabagismo é o fator responsável pela maioria absoluta dos casos, conclui-se que, atualmente, o câncer de pulmão é uma das principais doenças passíveis de prevenção primária.<sup>1, 7, 9</sup>

## **2.2. Incidência**

Segundo a Organização Mundial da Saúde (2000), a cada ano mais de 11 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer e aproximadamente 24,6 milhões convivem com a doença. As estatísticas mundiais mostram que no ano de 2000, ocorreram 5,3 milhões de casos novos de câncer em homens e 4,7 milhões em mulheres. A tendência é que em 2020, a incidência de câncer aumente para 16 milhões de novos casos,<sup>7</sup>

Entre os tipos mais freqüentes de câncer, tanto em países industrializados quanto nos países em desenvolvimento, estão o câncer de pulmão, somando 1,2 milhão de casos novos ao ano; de mama, com aproximadamente 1 milhão de novos casos anuais e de colon e reto e estômago, com cerca de 940 mil e 870 mil casos novos a cada ano, respectivamente. No Brasil, quanto à incidência, predominam os tumores de próstata, pulmão, estômago, cólon e

reto e esôfago na população masculina. Em mulheres, os cânceres de maior incidência são o de mama, seguido pelos de colo uterino, cólon e reto, pulmão e estômago.<sup>7, 8, 10</sup>

A taxa de incidência mundial do câncer de pulmão aumenta em média 2% ao ano. Para o ano de 2006, a estimativa de incidência de neoplasia pulmonar nos Estados Unidos corresponde a 174.470 novos casos, sendo 92.700 homens, comparado com 81.770 mulheres.<sup>11</sup> A incidência de câncer de pulmão no Brasil tem aumentado nas últimas décadas e sua mortalidade permanece elevada, de forma similar ao que acontece no restante do mundo. Segundo as estimativas de incidência do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o ano de 2006, o câncer de pulmão deverá atingir 27.170 pessoas, sendo 17.850 homens e 9.320 mulheres.<sup>12</sup> Estes valores correspondem a um risco estimado de 19 casos novos a cada 100.000 homens e 10 para cada 100.000 mulheres. Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o câncer de pulmão em homens é o segundo com maior incidência nas regiões Sul (37/100.000), Sudeste (24/100.000) e Centro-Oeste (16/100.000). Nas regiões Norte (8/100.000) e Nordeste (8/100.000) o terceiro mais incidente.<sup>12</sup> Para as mulheres é o quarto mais freqüente nas regiões Sul (16/100.000), Sudeste (12/100.000), Centro-Oeste (9/100.000) e Norte (5/100.000), sendo o quinto mais freqüente na região Nordeste (5/100.000).<sup>12</sup>

### **2.3. Mortalidade**

O câncer constitui a principal causa de mortes no mundo. De um total de 58 milhões de mortes em 2005, 7,6 milhões \_ ou 13% \_ foram decorrentes de câncer, sendo que, mais de 70% dos óbitos ocorreram em países de média e baixa renda. A estimativa da Organização Mundial da Saúde (OMS) é que em 2015, 9 milhões de pessoas no mundo morrerão de câncer e a taxa aumentará para 11,4 milhões em 2030. No Brasil, em 2005, as neoplasias foram a segunda causa de morte no país, o que, em números, corresponde a 13% do total de óbitos.<sup>7, 13, 14</sup>

De acordo com o número global de mortes por neoplasias, o câncer de pulmão corresponde à primeira causa de óbitos no sexo masculino e a segunda no feminino, sendo que as taxas de mortalidade vêm aumentando significativamente entre as populações da Ásia, da América Latina e da África. Entre 1960 e 1980 a mortalidade por câncer de pulmão nos Estados Unidos, cresceu 76% entre as mulheres e 135% entre os homens.<sup>15</sup> Aproximadamente 30% de todas as mortes por câncer nos Estados Unidos são atribuídas às neoplasias pulmonares, percentagem maior do que as relacionadas com o câncer de mama, da próstata, do cólon e do ovário somados.<sup>4, 7</sup>

No ano de 2000, mais de 1 milhão de pessoas morreram de câncer de pulmão em todo o mundo, sendo que  $\frac{3}{4}$  das mortes ocorreram em indivíduos do sexo masculino. A estimativa de mortes por câncer de pulmão no ano de 2006 nos Estados Unidos é de 162.460 indivíduos, 90.330 homens e 72.130 mulheres.<sup>11</sup> Neste mesmo país, desde o ano de 1987, o câncer de pulmão tem provocado mais óbitos entre as mulheres que o câncer de mama. As taxas de mortalidade declinam aproximadamente 1,9% ao ano em indivíduos do sexo masculino desde 1991, entretanto permanecem aumentando no sexo feminino.<sup>4, 7, 10, 15</sup>

No Brasil, a doença foi responsável por 17.492 óbitos no ano 2004, sendo o câncer que mais fez vítimas. Do total de mortes, 11.730 ocorreram em indivíduos do sexo masculino. A região Sudeste apresentou o maior número de óbitos, com 8.820 mortes, seguida pela região Sul, responsável por 4.566 mortes. No estado de Santa Catarina, foram 881 mortes, dentre as quais, 645 correspondiam a indivíduos do sexo masculino.<sup>13</sup>

Devido aos baixos índices de sobrevida, as taxas de mortalidade refletem aproximadamente as de incidência. Conseqüentemente, a mortalidade por câncer de pulmão em homens é maior se comparada ao sexo feminino. Tais taxas refletem também as diferenças quanto à exposição aos fatores de risco, particularmente ao cigarro, nos últimos 50 anos.<sup>1, 2, 4</sup>

Dados sobre incidência e mortalidade são fundamentais para definir o papel de fatores etiológicos e estabelecer prioridades na prevenção, planejamento e gerenciamento dos serviços de saúde. Devido à alta incidência das neoplasias pulmonares e, principalmente, à alta mortalidade, a identificação de fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão é de fundamental importância, pois representam a maneira mais efetiva para a criação de medidas de prevenção primária, redução de fatores ambientais possivelmente nocivos e identificação dos locais que exigem programas de rastreamento e ações de saúde coletiva.<sup>8, 9</sup>

## **2.4. Fatores Associados**

### **2.4.1. Tabagismo**

Vários têm sido os fatores relacionados com a carcinogênese brônquica ao longo dos últimos cinquenta anos, mas o mais conhecido e mais fortemente associado é o hábito de fumar.<sup>9</sup>

O uso do tabaco surgiu aproximadamente há 4000 anos, como narcótico em rituais mágicos e religiosos das sociedades indígenas das Américas. Em 1493, com a descoberta do Novo Mundo por Colombo, o tabaco foi levado à Europa e lá apresentou grande incremento durante os últimos anos do império de Napoleão. Em 1880, no continente europeu, 58% dos

usuários de tabaco eram mascadores de fumo, 38% fumavam charuto ou cachimbo, 3% cheiravam rapé e somente 1% era fumante de cigarro. Neste mesmo ano, o americano James Bonsack criou uma máquina capaz de enrolar 200 cigarros por minuto, surgindo assim a “Indústria do Tabaco”. O consumo de cigarros aumentou significativamente durante Primeira Guerra Mundial (1914-1918), sendo distribuído aos soldados nas trincheiras e, durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), em alguns países como Estados Unidos e Inglaterra, as mulheres já fumavam tanto quanto os homens. O consumo anual de tabaco nos Estados Unidos passou de cinco bilhões de maços em 1905 para 17 e 90 bilhões em 1915 e 1925, respectivamente. As duas guerras mundiais, que afrouxaram a oposição ao cigarro, a urbanização acelerada, a criação do mercado de massa e a expansão do mercado de trabalho, criaram as condições para que a epidemia do fumo se disseminasse mundialmente como símbolo de modernidade. E, após esse período, o câncer de pulmão tornou-se cada vez mais freqüente, transformando-se no final do século XX em um gravíssimo problema de saúde pública.<sup>1, 16-18</sup>

A OMS (2000) estima que um terço da população mundial adulta, isto é, 1 bilhão e 300 milhões de pessoas (entre as quais 200 milhões de mulheres), sejam fumantes. Pesquisas comprovam que aproximadamente 47% de toda a população masculina e 11% da população feminina mundial fumam, sendo a proporção global de homens: mulheres fumantes estimada em 4,3 homens para cada mulher.<sup>19</sup> Nos últimos anos, em muitos dos países desenvolvidos, o número de mulheres fumantes tem se aproximado e, em alguns casos, ultrapassado o de homens, particularmente entre as jovens do sexo feminino. Enquanto que nos países em desenvolvimento os fumantes constituem 48% da população masculina e 7% da população feminina, em alguns países desenvolvidos, como os Estados Unidos, a participação das mulheres mais do que triplica: 42% dos homens e 24% das mulheres têm o hábito de fumar.<sup>19</sup> No Brasil, aproximadamente 32,6% da população adulta fuma, destes 11,2% são mulheres e encontram-se, na sua maioria, entre 20 e 49 anos de idade.<sup>20</sup> O total de mortes anuais devido ao uso do tabaco atingiu a cifra de 4,9 milhões, o que corresponde a mais de 10 mil mortes por dia, sendo que, destas, 50% já ocorrem em países em desenvolvimento. Caso as atuais tendências de expansão do consumo de cigarros sejam mantidas, esses números aumentarão para 10 milhões de mortes anuais por volta do ano 2030, sendo metade delas em indivíduos em idade produtiva (entre 35 e 69 anos).<sup>18, 21</sup>

A “epidemia do tabaco” – termo usado para descrever o rápido aumento mundial no consumo de cigarros e a sua associação com a elevação das taxas de mortalidade por câncer de pulmão - pode ser separada em quatro diferentes estágios, relacionados com o nível de

desenvolvimento socioeconômico dos países.<sup>18, 19</sup> Desta maneira, países em fase de desenvolvimento encontram-se no estágio 1 da epidemia do tabaco: têm baixos índices de mortalidade por câncer de pulmão, porém apresentam acentuado crescimento da mortalidade entre os indivíduos do sexo masculino. Países no estágio 2, como China, México, Filipinas, apresentam um aumento nas taxas de mortalidade por câncer de pulmão, tanto em homens quanto em mulheres. Os países mais desenvolvidos, como Estados Unidos, Inglaterra e Austrália, estão classificados nos estágios 3 e 4 da “epidemia do tabaco”, ou seja, há um declínio no número de fumantes, tanto homens quanto mulheres, porém as taxas de mortalidade por câncer de pulmão em homens encontram-se relativamente estáveis ou em declínio enquanto que, no sexo feminino, continuam aumentando como consequência da ascensão do consumo do tabaco entre as mulheres nas décadas anteriores.<sup>18, 21</sup>

A evidente associação entre tabagismo e câncer de pulmão é uma das relações causais mais completamente estabelecida e documentada em pesquisas biomédicas. Os primeiros estudos epidemiológicos retrospectivos demonstrando que o cigarro estava intimamente relacionado com o aparecimento de câncer surgiram em 1950.<sup>3</sup> O trabalho de maior destaque foi o de Doll e Hill<sup>3</sup> que, além de evidenciar a relação tabaco-câncer de pulmão, demonstrou que a mortalidade aumentava proporcionalmente com a carga tabágica consumida pelos pacientes (atual, passada, nos últimos 10 anos e total).<sup>1, 3, 4</sup>

Os dados epidemiológicos de tabagismo e câncer de pulmão preenchem todos os critérios de causalidade, tais como a consistência de diversos estudos epidemiológicos demonstrando essa associação, a correta sequência temporal entre a exposição ao tabaco e o desenvolvimento de carcinoma broncogênico, a especificidade e a coerência da associação evidenciada pela relação dose resposta, além da plausibilidade biológica.<sup>9</sup> Assim, concluiu-se que o risco de câncer de pulmão aumenta na proporção direta do número de cigarros que se fuma por dia, do tempo de duração do hábito de fumar, início precoce do tabagismo, grau de inalação do tabaco e do conteúdo de nicotina. Da mesma forma, o risco diminui em proporção ao número de anos depois de se abandonar o hábito de fumar.<sup>1, 3, 4, 9, 18</sup>

Em 1979, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) estimou que os carcinógenos e promotores tumorais inalados através da fumaça do cigarro são responsáveis por 91,5% dos casos de câncer de pulmão em homens e por 78,5% dos casos nas mulheres.<sup>2</sup> Comparando-se a não fumantes, de um modo geral, pode-se estimar o risco de desenvolver neoplasia pulmonar em fumantes é de 20 a 40 vezes maior.<sup>4,16</sup> Mais de 4.000 compostos químicos ativos estão presentes na fumaça do cigarro, dos quais mais de 60 são carcinogênicos, destacando-se os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, as aminas

aromáticas e as nitrosaminas. Tais compostos ao serem metabolizados pela enzima hidrocarbono-hidroxilase-P-450 dão origem a dióis-epóxidos, produtos intermediários altamente lesivos ao DNA, provocando mutações e alterações na expressão dos genes, ativando oncogenes, responsáveis pelo desenvolvimento do câncer e, anulando proto-oncogenes que são supressores tumorais.<sup>2,9</sup>

O evento mais importante na patogênese do câncer de pulmão é a mutação no gene P53, que está envolvido em vários processos, incluindo o controle do ciclo celular, síntese e reparo do DNA, diferenciação celular, transcrição e morte celular programada. A nicotina, substância do tabaco responsável pela dependência química e pelos efeitos cardiovasculares, também está implicada na carcinogênese, uma vez que derivados nicotínicos são capazes de inibir a apoptose das células cancerígenas do epitélio brônquico. Sendo assim, o tabaco interfere diretamente no patrimônio genético do homem, com alterações no DNA responsáveis pelo desenvolvimento do câncer.<sup>9,22</sup>

A interrupção do tabagismo reduz progressivamente o risco de câncer de pulmão após o abandono do hábito, num período mínimo de cinco a vinte anos. Esse fato epidemiológico tem base na redução e no desaparecimento das alterações teciduais pré-cancerosas e do DNA. As lesões epiteliais e as atipias nucleares das células bronquiais se encontram em quase 100% dos fumantes, e iniciam sua reversibilidade nos que abandonam o fumo, chegando a desaparecer completamente após 10 a 15 anos. Paralelamente diminuem as alterações do DNA provocadas pelos mutagênicos do fumo.<sup>1,2,4</sup> Nos fumantes que abandonam o tabaco, o risco de câncer pode diminuir 50% nos 10 primeiros anos depois de cessado o fumo; nos 20 anos, o risco se torna mínimo, porém, mesmo após 40 anos de abstinência, o risco de desenvolvimento da neoplasia pulmonar permanece superior ao da população que nunca fumou. Deve-se considerar também que o declínio do risco de câncer de pulmão é tanto mais lento quanto maior o consumo de tabaco diário pregresso e quanto mais longo o período de tabagismo.<sup>9,16</sup>

#### **2.4.2. Tabagismo Passivo**

A poluição decorrente da fumaça dos derivados do tabaco em ambientes fechados é denominada de poluição tabagística ambiental (PTA) e a inalação da fumaça de derivados do tabaco produtores de fumaça por indivíduos não-fumantes que convivem com fumantes em ambientes fechados é conhecida como tabagismo passivo.<sup>18,23</sup>

O risco potencial da indução de câncer de pulmão pela fumaça inalada do ambiente pelos não fumantes tem causado grande preocupação. A composição química da fumaça



inalada do ambiente é similar à inalada pelo tabagista, porém com maior concentração de nitrosaminas e partículas menores que penetram mais facilmente na árvore brônquica.<sup>2, 4</sup>

Segundo a OMS, a PTA é a maior fonte de poluição em ambientes fechados e o tabagismo passivo é a terceira maior causa de morte evitável no mundo, subsequente ao tabagismo ativo e ao consumo de álcool.<sup>23</sup> Recentes estudos de meta-análise mostram que, entre não fumantes expostos de forma crônica à poluição tabagística ambiental, o risco de desenvolver câncer de pulmão é 30% maior do que entre os não fumantes não expostos.<sup>24</sup> Como prova disto, estudos mostram que mortes por câncer de pulmão em mulheres não fumantes, mas com maridos tabagistas, são 20% maiores.<sup>4, 25, 26</sup> Tal risco cresce com o maior número de cigarros fumados pelo cônjuge e com a duração da exposição. É estimado também, um risco duas vezes maior de desenvolver câncer de pulmão em indivíduos expostos à fumaça do cigarro em ambientes fechados durante a infância e adolescência.<sup>4, 9, 24</sup>

#### **2.4.3. Exposição ocupacional**

A investigação de grupos que freqüentemente estão expostos às grandes quantidades de agentes cancerígenos e por longos períodos tem estabelecido um substancial entendimento na carcinogênese de vários agentes químicos e físicos. De todos os cânceres associados à exposição ocupacional, o câncer de pulmão é o mais freqüente, e está relacionado principalmente à exposição ao radônio, asbesto, sílica, cromo, níquel, arsênico e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.<sup>1, 2, 4</sup>

O radônio é um gás radioativo de origem natural, inerte, que está presente no interior de solo e rochas e difunde-se com facilidade através de fissuras, tubulações e lençóis freáticos, até atingir a superfície terrestre. Dessa forma, altas concentrações de radônio podem ocorrer em ambientes fechados ou pouco ventilados e, assim, representar risco potencial à saúde da população que freqüenta ou vive nesses locais. As maiores concentrações às quais trabalhadores são rotineiramente expostos ocorre no subsolo, particularmente em minas de urânio. Estudos epidemiológicos evidenciam a existência de forte correlação entre exposição ao radônio e aumento da incidência de câncer de pulmão. Entretanto, estudos realizados para estimar o risco de exposição domiciliar ao radônio e desenvolvimento de câncer de pulmão não foram conclusivos.<sup>1, 27</sup>

O asbesto ou amianto são fibras minerais utilizadas no setor industrial que ao serem inaladas ficam alojadas nos pulmões causando dano celular, aumentando o risco de câncer. Fontes comuns de exposição ao asbesto são: pintura, construção civil, revestimento de freios automotivos e indústria naval. Ainda permanece controverso o fato de o asbesto ser a causa

da neoplasia devido ao intenso processo de fibrose pulmonar que provoca a asbestose, ou se a neoplasia se desenvolve independente deste processo. O risco de câncer aumenta com o tempo de latência, quantidade e características das fibras inaladas. Indivíduos fumantes e expostos apresentam risco relativo de desenvolvimento de câncer de pulmão entre 50 e 100 vezes maior do que indivíduos não fumantes e não expostos.<sup>1, 27, 28</sup>

A sílica é um dos principais agentes ocupacionais relacionados ao câncer de pulmão, é um composto natural formado pelos dois elementos químicos mais abundantes na crosta terrestre, o oxigênio e o silício. Em 1997, a IARC classificou a sílica cristalina como um carcinógeno humano. Os riscos da inalação de poeira com sílica podem estar presentes em uma ampla variedade de situações: extração e beneficiamento de rochas como o granito e pedras em geral, mineração de ouro, arsênico, estanho e de pedras preciosas e perfuração de poços; nas indústrias cerâmicas, de materiais de construção, de borracha, na fabricação de vidro e de fertilizantes. A inalação da poeira contendo sílica cristalina provoca uma fibrose pulmonar q é denominada silicose. Os pacientes portadores de silicose têm altos riscos de desenvolver câncer de pulmão. A evidência da exposição à sílica, excluindo-se a presença de silicose, é menos clara.<sup>27,29</sup>

A exposição ocupacional a certos metais utilizados em processos industriais, como o arsênio, o cromo e o níquel, também é relacionada a um aumento no risco de neoplasia pulmonar. Entretanto, em países desenvolvidos, tal risco tem sido controlado.<sup>1</sup>

Os hidrocarbonetos policíclicos resultam da combustão incompleta de matéria orgânica em vários processos industriais, como ocorre nos motores a diesel. Os resultados de inúmeros estudos tipo caso-controle são compatíveis com uma associação entre exposição a tais agentes e desenvolvimento de câncer de pulmão. Contudo, o inadequado controle dos indivíduos expostos à fumaça de cigarro e fumantes limitam os resultados, assim a relação câncer de pulmão e exposição à combustão do diesel permanece inconclusiva e necessita maiores estudos.<sup>4,19</sup> Todos os agentes carcinógenos acima citados são causas independentes de câncer de pulmão, no entanto, se associados com o consumo do cigarro, atuam sinergicamente e aumentam significativamente o risco de desenvolvimento da neoplasia pulmonar.<sup>4,19,21</sup>

#### **2.4.4. Doença pulmonar inflamatória**

Além do tabagismo e da exposição ocupacional, a doença pulmonar inflamatória crônica, como a asma, a doença pulmonar obstrutiva crônica e a tuberculose, também estão associadas a um aumento no risco de câncer de pulmão, particularmente em indivíduos com

idade avançada. Possíveis explicações alegam que a inflamação crônica possui efeitos mutagênicos por meio da produção de radicais livres pelas células inflamatórias e, também, promovendo a proliferação e regeneração tecidual.<sup>1, 2, 9</sup>

#### **2.4.5. Poluição ambiental**

Estima-se que somente 1 a 2% dos casos de câncer de pulmão estejam relacionados com a poluição ambiental. Os carcinógenos são gerados no ar ambiente pela queima de combustíveis fósseis, incluindo hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e metais como arsênio, níquel e cromo, portanto é plausível considerar a poluição ambiental como fator de risco na carcinogênese pulmonar.<sup>2, 4, 19, 21</sup>

A poluição do ar no ambiente domiciliar ou de trabalho corresponde à poluição do meio externo associada à fumaça de cigarro, materiais utilizados na construção, produtos domésticos, poluentes oriundos de calefações e da cozinha. Os poluentes de maior importância, que podem aumentar o risco de câncer de pulmão em não fumantes, são o radônio - presente nos sistemas de isolamento - e a exposição à fumaça de cigarro.<sup>4,28</sup> Alguns estudos mostram uma incidência aumentada de câncer de pulmão em ambientes urbanos quando comparados aos rurais, no entanto outros fatores também podem contribuir para os resultados encontrados.<sup>1, 4, 19</sup>

#### **2.4.6. Dieta**

Diversos estudos epidemiológicos enfatizam a relação entre fatores dietéticos e o surgimento do câncer. Tais pesquisas afirmam que dietas ricas em micronutrientes com propriedades antioxidantes podem exercer um efeito protetor sobre o dano oxidativo provocado pelo câncer no DNA humano.<sup>4,30,31</sup> No câncer de pulmão, especificamente, verifica-se que hábitos saudáveis como um alto consumo de frutas e vegetais ricos em betacaroteno, carotenóides em geral, retinóides e vitamina C, estão relacionados a um menor risco de desenvolvimento da neoplasia. No entanto, estudos clínicos randomizados usando betacaroteno, retinol, isotretinoína e N-acetilcisteína não mostraram benefícios na prevenção primária e terciária do câncer de pulmão.<sup>2,30,31</sup> Há também evidências de que o uso de betacaroteno e isotretinoína na quimioprevenção da neoplasia pulmonar em indivíduos de alto risco pode aumentar a chance de desenvolvimento do câncer, especialmente nos que não abandonaram o hábito de fumar.<sup>30, 31</sup>

É importante salientar também que o tabagismo está fortemente associado a um estilo de vida pouco saudável, dieta pobre em frutas e vegetais e consumo de bebidas alcoólicas.

Sendo assim, há uma dificuldade na diferenciação entre influência dos fatores dietéticos e os efeitos do cigarro no desenvolvimento do câncer, tornando tais estudos inconclusivos.<sup>4, 19</sup>

#### **2.4.7. Susceptibilidade genética**

Sabe-se que o tabagismo é o principal fator de risco, porém apenas uma fração de fumantes desenvolve câncer de pulmão, portanto é plausível a existência de uma susceptibilidade diferencial para a carcinogênese, em parte por diferenças genéticas no metabolismo do carcinógeno e/ou por variações na capacidade de reparo do DNA.<sup>22</sup> O carcinoma brônquico não é considerado doença genética no sentido de expressar-se com claro padrão de herança mendeliana, mas sabe-se que \_ controlando-se para o hábito do fumo \_ descendentes em primeiro grau de indivíduos que tiveram este tumor tem 2 a 3 vezes mais chances de tê-lo também, o que indica haver alguma susceptibilidade familiar aumentada para este tipo de carcinoma. Estudos sugerem um papel para oncogenes dominantes e a perda ou inativação freqüente dos genes supressores tumorais recessivos na maior parte dos tumores pulmonares. O K-ras é o oncogene dominante do adenocarcinoma de pulmão. Os genes recessivos mais freqüentemente suprimidos são o gene do retinoblastoma, p53 e um gene, ou genes desconhecidos do braço curto do cromossomo 3.<sup>4, 32</sup>

Embora seja uma área de crescente pesquisa e conhecimento, ainda não se tem informação de nenhuma anormalidade genética que defina de forma contundente um maior risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão.<sup>9, 33</sup>

#### **2.4.8. Diferenças sexuais**

Dados mostram que a incidência e a mortalidade por câncer de pulmão são comparativamente maiores no sexo masculino que no feminino.<sup>34</sup> Para ambos, homens e mulheres, o principal e mais importante fator de risco é o tabagismo. Considerando-se que o número de homens fumantes é superior ao de mulheres, o predomínio das taxas no sexo masculino é justificado. Entretanto, há um fator de risco exclusivo do sexo feminino, os hormônios sexuais. Taioli e Wynder<sup>35</sup> apresentaram algumas evidências sugestivas de que estrogênios exógenos e endógenos têm participação no desenvolvimento de câncer de pulmão entre as mulheres, particularmente o adenocarcinoma. Tal estudo demonstrou que a menopausa precoce está associada com um menor risco de adenocarcinoma, que mulheres que se submeteram a terapia de reposição estrogênica apresentam risco aumentado para o câncer de pulmão e que há uma interação positiva entre reposição hormonal, tabagismo e adenocarcinoma. Sendo assim, o estrogênio, que comprovadamente é fator de risco no desenvolvimento de adenocarcinoma de mama, endométrio e ovário, também pode estar

relacionado com carcinogênese pulmonar. No entanto, novos estudos são necessários para elucidar tal hipótese.<sup>1, 35, 36</sup>

#### **2.4.9. Condições socioeconômicas e etnia**

Os padrões de ocorrência da neoplasia pulmonar variam significativamente com relação ao grupo étnico e à classe social. Pesquisas realizadas nos Estados Unidos sugerem que, enquanto a incidência de câncer de pulmão é semelhante entre mulheres Afro-americanas e mulheres brancas, a neoplasia pulmonar é aproximadamente 50% mais freqüente entre homens afro-americanos quando comparados a homens brancos. As taxas de mortalidade entre hispânicos, Americanos e Asiáticos são significativamente menores se comparadas às taxas entre Afro-americanos e brancos não hispânicos.<sup>1, 19</sup>

O prognóstico é mais reservado para afro-americanos de ambos os sexos com diagnóstico de câncer de pulmão, quando comparados à população branca. A causa do pior prognóstico é inconclusiva, no entanto, autores sugerem que fatores socioeconômicos, principalmente baixa renda, têm grande importância neste aspecto. Inúmeros estudos em países desenvolvidos têm demonstrado que a mortalidade por câncer de pulmão é maior entre os grupos menos favorecidos economicamente, dados que refletem diferenças na exposição aos fatores de risco e também o impacto da pobreza, dificultando o acesso ao tratamento.<sup>2, 19, 37</sup>

#### **2.5. Classificação**

O câncer de pulmão pode ser classificado em múltiplos tipos histológicos. Tendo em vista uma melhor abordagem terapêutica os carcinomas brônquicos são separados em dois grupos: os carcinomas de não pequenas células \_ subdivididos em epidermóide, adenocarcinoma e de grandes células \_ e o carcinoma de pequenas células.<sup>4, 9, 33</sup>

O carcinoma epidermóide representa 25 a 40%, sendo considerado o mais freqüente entre homens fumantes, tem localização central ou proximal e apresenta-se como tumoração brônquica exofítica.<sup>9, 33</sup>

O adenocarcinoma está presente em 25 a 40% dos pacientes, sendo o tipo histológico mais freqüente e, geralmente, é de localização periférica. Os adenocarcinomas caracterizam-se, fundamentalmente, pela sua tendência a formar glândulas.<sup>9, 33</sup>

O carcinoma de grandes células perfaz 9 a 15% dos casos, é o subtipo menos comum, porém apresenta o pior prognóstico entre os carcinomas de não pequenas células, é de localização periférica e pode cavar em até 10% dos pacientes.<sup>9, 33</sup>

Já o carcinoma de pequenas células é responsável por 20 a 25% dos casos de câncer de pulmão, é a variedade que apresenta o pior prognóstico e a maior agressividade entre os carcinomas broncogênicos, geralmente de localização central, possui 70% de chances de metástases à distância no momento do diagnóstico.<sup>9, 33</sup>

Nas décadas iniciais da epidemia do câncer de pulmão, o carcinoma epidermóide era o tipo histológico mais freqüentemente observado entre a população fumante, principalmente no sexo masculino, e o segundo mais freqüente era o carcinoma de pequenas células. No final dos anos 70, notou-se uma mudança, na qual o tipo histológico predominante passou a ser um tipo histológico freqüentemente observado no sexo feminino, o adenocarcinoma, o qual permanece até os dias de hoje. A base dessa alteração não está bem esclarecida, o aumento de mulheres fumantes constitui um fator possível. Outra hipótese é que o aumento dos casos de adenocarcinoma esteja relacionado com um maior consumo de cigarros com baixos teores de nicotina e alcatrão, que são os preferidos entre as mulheres. Tais alterações nas concentrações de alcatrão e nicotina também fazem com que os fumantes passem a tragar mais profundamente e a fumar mais cigarros ao dia, provocando uma maior exposição das vias aéreas periféricas aos carcinógenos inalados.<sup>4, 19, 38</sup>

## **2.6. Sinais e sintomas**

A neoplasia pulmonar permanece clinicamente silenciosa durante a maior parte de sua evolução. O surgimento dos sintomas é habitualmente acompanhado de doença avançada, sendo o prognóstico mais grave, quando o carcinoma se manifesta como anormalidade radiográfica assintomática.<sup>1, 9</sup> Os sinais e sintomas são produzidos pelo crescimento local do tumor, pela invasão ou obstrução de estruturas adjacentes, pelo comprometimento de gânglios regionais através da disseminação linfática e por metástases distantes ou síndromes paraneoplásicas. Geralmente as manifestações ocorrem em indivíduos com mais de 40-50 anos de idade, principalmente do sexo masculino, grandes fumantes, que vêm apresentando há poucos meses ou há algumas semanas manifestações respiratórias, acompanhadas ou não de sintomas sistêmicos.<sup>6</sup>

Os sinais e sintomas decorrentes do crescimento local do tumor dependem de sua localização, seu tamanho e das estruturas adjacentes. Os tumores centrais podem apresentar-se com tosse - sendo o sintoma mais comum e presente em 75% dos pacientes -, hemoptise, sibilos e estridor, dispnéia, broncopneumonias de repetição por obstrução e disfagia por invasão do esôfago.<sup>6, 33</sup>

A principal queixa referente ao crescimento periférico consiste em dor torácica, que acomete 40% dos pacientes, sendo ocasionada por invasão da pleura parietal, parede torácica ou mediastino. A extensão da doença no mediastino pode levar a paralisia diafragmática (envolvimento do nervo frênico) ou rouquidão por comprometimento do trajeto intra-torácico do nervo laríngeo recorrente esquerdo. Neste caso, o tumor invadiu os linfonodos mediastinais da janela aorto-pulmonar, por onde passa este nervo. O surgimento de turgência jugular, pulso paradoxal e alargamento da silhueta cardíaca denotam acometimento pericárdico com tamponamento. A extensão intra-pulmonar do próprio tumor se dá por via linfática (linfangite ocasionando hipoxemia e dispnéia) ou pelo surgimento de novas massas no parênquima.<sup>6, 33</sup>

O tumor localizado no sulco superior do pulmão dá origem a sinais e sintomas característicos, denominados de Síndrome de Pancoast-Tobias. Esta é caracterizada por dor no ombro e/ou escápula ipsilateral e dor na distribuição do nervo ulnar, associado a atrofia muscular e paresia distal. A destruição radiológica na primeira e segunda costela é comumente observada. O envolvimento das raízes C8 e T1, pela extensão tumoral no ápice pulmonar, justifica as manifestações.<sup>6, 33</sup>

A Síndrome de Claude-Bernard-Horner, caracterizada por miose, ptose, enoftalmia e anidrose facial ipsilateral, é ocasionada pelo comprometimento dos gânglios simpáticos cervicais, geralmente coexiste com a Síndrome de Pancoast. Para alguns autores elas compõem uma síndrome única.<sup>6, 33</sup>

A Síndrome da Veia Cava Superior está relacionada ao carcinoma broncogênico originado no lobo superior do pulmão direito. Suas manifestações incluem edema e congestão facial, edema das extremidades superiores, circulação colateral proeminente principalmente na região superior do tórax e turgência jugular. Outros sintomas incluem tosse, síncope e ortopnéia.<sup>6, 33</sup>

Os sítios mais freqüentes de metástases por carcinoma broncogênico são glândulas adrenais em 50% dos casos, fígado, ossos e sistema nervoso central (SNC). As metástases adrenais são observadas com aumento unilateral assintomático da glândula, visualizado à tomografia computadorizada. As metástases hepáticas também não apresentam sintomas e são mais freqüentemente encontradas no carcinoma de pequenas células, em até 25% dos pacientes à apresentação. O principal sintoma decorrente do comprometimento ósseo é a dor. As metástases geram lesões osteolíticas e comprometem costelas, corpos vertebrais e ossos longos. As metástases para o SNC podem envolver os hemisférios cerebrais, o cerebelo e as meninges, apresentando sintomas focais (convulsão) e não focais (cefaléia).<sup>6, 33</sup>

As manifestações paraneoplásicas não são causadas diretamente pela invasão tumoral ou de suas metástases. Podem ocorrer no momento do diagnóstico, tardiamente no curso da doença ou mesmo anteceder o aparecimento do tumor. Entre as síndromes paraneoplásicas o hipocratismo digital e a osteoartropatia hipertrófica estão mais comumente relacionados ao carcinoma escamoso e adenocarcinoma. Já os distúrbios neuroendócrinos, como hipercalemia e hipofosfatemia, em geral, estão associados ao carcinoma de pequenas células, assim como a síndrome miastênica de Eaton-Lambert. As manifestações hematológicas e cutâneas, como a tromboflebite migratória e a acanthosis nigricans, respectivamente, acometem cerca de 1 a 8% dos pacientes, sem relação direta com o tipo histológico. As síndromes neurológico-miopáticas, como a degeneração cerebelar subaguda e poliomiosite, são comuns a todos os tipos histológicos. Sintomas de comprometimento sistêmico como emagrecimento, astenia, febre não infecciosa e anorexia são frequentes e ocorrem em até 20% dos casos.<sup>6, 9, 33</sup>

## **2.7. Diagnóstico**

O diagnóstico do câncer de pulmão exige a detecção do tumor, a determinação do tipo histológico e o estadiamento, fundamentando-se nos achados clínicos, exames de imagem e anatomopatológicos. O diagnóstico, sugerido por dados clínicos e indicado por achados radiográficos, deverá ser comprovado pelo encontro de células esfoliadas (escarro, lavado, aspirado) ou por exame histopatológico de fragmento do tumor obtido por biópsia através de fibrobroncoscopia, punção transcutânea, ou por excisão.<sup>6, 33</sup>

A radiografia de tórax apresenta alta sensibilidade para tumores periféricos, baixo custo e risco insignificante. As imagens radiológicas são variáveis e deve ser considerado o carcinoma de pulmão como diagnóstico diferencial para qualquer nódulo pulmonar não calcificado, especialmente em indivíduos fumantes.<sup>6, 33, 39</sup>

A citologia do escarro possui uma sensibilidade de 60-70% para tumores de localização central, sendo de baixa acurácia para tumores periféricos. Se for positivo confirma-se o diagnóstico.<sup>6</sup>

A biópsia transbrônquica através de broncofibroscopia apresenta uma sensibilidade de 70 a 80% para nódulos centrais maiores que dois centímetros, enquanto que a biópsia transtorácica por agulha fina guiada por tomografia computadorizada tem uma sensibilidade de 95% para nódulo periférico maior que dois centímetros.<sup>6, 33</sup>

## **2.8. Estadiamento**

Uma vez estabelecido o diagnóstico anatomopatológico, a próxima etapa, é obter o preciso estadiamento visando uma adequação terapêutica. Nessa etapa assume grande



importância exames como a tomografia axial computadorizada (TAC) que estabelece com grande precisão o volume tumoral, o acometimento ganglionar local e a determinação de metástases extratorácicas, como por exemplo, para o cérebro. A cintilografia e a ressonância nuclear magnética (RNM) também merecem destaque com relação à determinação das metástases ósseas, hepáticas e adrenais.<sup>6, 39</sup>

O estadiamento deve ser anatômico e fisiológico. O primeiro refere-se à localização e ao grau de extensão do tumor, o que possibilita maior uniformidade com relação aos critérios de avaliação dos pacientes portadores de câncer, resultando também em uma maior segurança na avaliação dos resultados terapêuticos e na apreciação do prognóstico. O estadiamento fisiológico baseia-se nas características biológicas e funcionais dos pacientes portadores de câncer de pulmão, fundamentando-se na idade, estado geral, presença ou ausência de sintomas e na presença de doenças associadas, sendo a condição cardiopulmonar de fundamental importância. É essencial para determinar a capacidade que o paciente apresenta de suportar os diversos tratamentos propostos (cirurgia, radioterapia, poliquimioterapia).<sup>6, 9</sup>

Os pacientes com carcinoma de não-pequenas células são estadiados conforme o sistema de classificação TNM( Quadro 1 e 2).

Quadro 1- Grupo de estadiamento TNM para o câncer de pulmão de não-pequenas células

Estádios	Tumor (T)	Linfonodos regionais (N)	Metástases (M)
<b>Carcinoma oculto</b>	TX	N0	M0
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>IA</b>	T1	N0	M0
<b>IB</b>	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T1	N1	M0
<b>IIB</b>	T2 T3	N1 N0	M0
<b>IIIA</b>	T1, T2 T3	N2 N1, N2	M0
<b>IIIB</b>	Qualquer T T4	N3 Qualquer N	M0
<b>IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte : INCA;2001.

Quadro 2 – Definições de estadiamento para o câncer de pulmão de células não-pequenas

<b>T - Tumor Primário</b>	
<b>TX</b>	O tumor primário não pode ser avaliado, <i>ou</i> tumor detectado pela presença de células malignas no escarro ou lavado brônquio, mas não visualizado em diagnóstico por imagem ou broncoscopia
<b>T0</b>	Não há evidência de tumor primário
<b>Tis</b>	Carcinoma <i>in situ</i>
<b>T1</b>	Tumor com 3 cm ou menos em sua maior dimensão, circundado por pulmão ou pleura visceral, sem evidência broncoscópica de invasão mais proximal que o brônquio lobar (sem invasão do brônquio principal)
<b>T2</b>	Tumor com qualquer das seguintes características de tamanho ou extensão: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Com mais de 3 cm em sua maior dimensão</li> <li>• Compromete o brônquio principal, com 2 cm ou mais distalmente à carina</li> <li>• Invade a pleura visceral</li> <li>• Associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva que se estende até a região hilar, mas não envolve todo o pulmão.</li> </ul>
<b>T3</b>	Tumor de qualquer tamanho que invade diretamente qualquer uma das seguintes estruturas: parede torácica (inclusive os tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal, pericárdio parietal; ou tumor do brônquio principal com menos de 2 cm distalmente à carina mas sem envolvimento da mesma; ou tumor associado com atelectasia ou pneumonite obstrutiva de todo o pulmão
<b>T4</b>	Tumor de qualquer tamanho que invade qualquer das seguintes estruturas: mediastino, coração, grandes vasos, traquéia, esôfago, corpo vertebral, carina; ou nódulo(s) tumoral(ais) distinto(s) no mesmo lobo; tumor com derrame pleural maligno
<b>N - Linfonodos Regionais</b>	
<b>NX</b>	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
<b>N0</b>	Ausência de metástase em linfonodos regionais
<b>N1</b>	Metástase em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares homolaterais e nódulos intrapulmonares, incluindo o comprometimento por extensão direta
<b>N2</b>	Metástase em linfonodo(s) mediastinal(ais) homolateral(ais) e/ou em linfonodo(s) subcarinal(ais)
<b>N3</b>	Metástase em linfonodo(s) mediastinal(ais) contralateral(ais), hilar(es) contralateral(ais), escaleno(s) homo- ou contralateral(ais), ou em linfonodo(s) supra-clavicular(es)
<b>M - Metástase à Distância</b>	
<b>MX</b>	A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
<b>M0</b>	Ausência de metástase à distância
<b>M1</b>	Metástase à distância, inclusive nódulo(s) tumoral(is) distinto(s) num lobo diferente (homolateral ou contralateral)

Fonte: INCA;2001.

Ao diagnóstico, aproximadamente 30-40% dos indivíduos apresentam-se com doença passível de terapêutica cirúrgica (estádios I, II e alguns casos IIIA), enquanto que 33% já se encontram no estágio IV (metástase à distância).<sup>6</sup>

O carcinoma de pequenas células possui um esquema de estadiamento diferente, porém mais simples. No estágio limitado, a doença está confinada a um hemitórax e linfonodos regionais (mediastinal, hilar contra-lateral e usualmente supraclaviculares ipsilaterais). No estágio avançado, a disseminação ultrapassa estes limites, sendo infelizmente encontrada em 70% dos pacientes na apresentação inicial.<sup>6,9</sup>

## **2.9 - Tratamento**

O tratamento mais eficaz ainda é a ressecção cirúrgica do tumor, sendo a lobectomia o procedimento indicado. O procedimento é recomendado com intenção curativa em pacientes portadores de carcinoma de não pequenas células em estágio I a IIIA. Porém a dificuldade do diagnóstico precoce e a evolução rápida da doença levam-na a ser descoberta somente quando esse tipo de abordagem não é mais possível. Para casos de carcinoma de células não pequenas, tratados cirurgicamente, a sobrevida pós cinco anos encontra-se entre 40 e 67%, porém, ao momento do diagnóstico, a mais da metade dos pacientes (50 a 85%) não é indicado esse tipo de tratamento, ou pelo estágio avançado da doença ou por condições médicas coexistentes que impedem a cirurgia, como doenças crônicas respiratórias e cardiovasculares.<sup>6,33</sup>

O carcinoma de pequenas células mostra-se bastante responsivo à quimioterapia (80 a 90%) e o tratamento cirúrgico, quando indicado, é acompanhado de quimioterapia pré, peri e pós-operatória. Radioterapia adjuvante é comumente utilizada para pacientes com tumores limitados tanto para carcinoma de não pequenas células como para carcinoma de pequenas células.<sup>6,9,33</sup>

A terapia para o câncer de pulmão teve grande progresso nos anos recentes. A investigação de novos agentes é prioridade e os interesses estão focados naqueles que poderiam suprimir a angiogênese necessária para o crescimento e progressão do tumor, e também drogas que manipulem o microambiente tumoral.<sup>6,9</sup>

## **2.10 – Prognóstico**

Apesar dos programas de prevenção, rastreamento para diagnóstico precoce, novas técnicas cirúrgicas com introdução de videotoracoscopia, radioterapia conformacional, braquiterapia, novos esquemas de quimioterapia e novas drogas, a sobrevida em 5 anos de carcinoma pulmonar não tem se modificado nas últimas décadas. As taxas beiram os 14% e denotam a gravidade da doença quando comparadas às taxas de sobrevida de outras neoplasias: 61% para câncer de cólon, 86% para câncer de mama e 96% para câncer de

próstata.<sup>4,39</sup> A sobrevida em 5 anos de acordo com o estadiamento clínico e anatomopatológico é apresentada no quadro 3.

Quadro 3 - Estadiamento e sobrevida em 5 anos para câncer de pulmão de não-pequenas células

<i>Estádio</i>	<i>Definição</i>	<i>Estadiamento clínico</i>	<i>Estadiamento anatomopatológico</i>
<b>I A</b>	T1N0M0	60%	67%
<b>I B</b>	T2N0M0	38%	57%
<b>II A</b>	T1N1M0	34%	55%
<b>II B</b>	T2N1M0 T3N0M0	22 a 24%	38%
<b>III A</b>	T3N1M0 T1N2M0 T3N2M0	9 a 13%	25%
<b>III B</b>	T4, qualquer N, M0	3 a 7%	
<b>IV</b>	Qualquer T, qualquer N, M1	1%	

Fonte: Cecil;2001

Os sobreviventes em longo prazo do câncer broncogênico, tanto não pequenas células quanto pequenas células, constituem um grupo de alto risco para um segundo câncer de pulmão primário, com incidência de 3 a 5% ao ano.<sup>33</sup>

## 2.12 – Prevenção

Uma vez estabelecidos os principais fatores de risco para o aparecimento do câncer de pulmão, o estudo de estratégias de prevenção torna-se fundamental. Há muitas intervenções que podem ser consideradas estratégicas na redução da neoplasia, como o combate ao tabagismo, as mudanças no estilo de vida e dieta, a quimioprevenção, os métodos de rastreamento efetivos e a identificação de indivíduos de maior risco.<sup>1, 4, 19</sup>

A prevenção secundária, isto é, o diagnóstico precoce da neoplasia, pode oferecer chances de alterar o prognóstico dos pacientes, principalmente quando a doença é diagnosticada em estádios iniciais. Entretanto, pesquisas comprovam que o rastreamento de indivíduos assintomáticos acima de 45 anos e que fumam mais de 20 cigarros por dia, através de citologia de escarro e radiografia de tórax, não altera a sobrevida. Mesmo o uso de tomografias helicoidais de forma periódica mostrou-se pouco efetivo.<sup>2, 30, 38</sup>

A quimioprevenção tem sido amplamente pesquisada com o objetivo de reduzir os números de câncer de pulmão, atuando nas etapas iniciais da carcinogênese pulmonar. Intervenções farmacológicas também podem ser utilizadas na remissão ou impedindo a progressão do tumor, no entanto nenhum estudo demonstrou resultados promissores.<sup>4, 30, 40</sup>

Além disso, tais intervenções têm várias desvantagens: se aplicam a um grupo restrito, de alto risco, têm alto custo e os exames de imagem detectam tumores já estabelecidos. Sendo assim, conclui-se que a prevenção primária, isto é, aquela que impede o desenvolvimento do tumor, constitui a estratégia de maior eficácia na redução da incidência e da mortalidade por neoplasia pulmonar. Combater o tabagismo se transformou na estratégia primordial, impedindo que pessoas iniciem o vício, principalmente mulheres e adolescentes, e auxiliando fumantes a abandonar o hábito de fumar.<sup>9, 30</sup>

O cigarro hoje é a segunda droga mais utilizada entre os jovens num âmbito mundial. Além de ser de fácil acesso e baixo custo, campanhas publicitárias frequentemente associam o consumo do tabaco às qualidades desejadas pelos jovens, criando, uma imagem positiva do tabagismo. O sucesso destas campanhas se confirma pelo fato de que 90% dos fumantes adquirem o hábito antes dos 19 anos. Desta maneira, torna-se evidente que cessação do tabagismo envolve um cenário social, político e econômico que historicamente incentivou o consumo do tabaco em todo o mundo.<sup>1, 16, 18</sup>

É necessária a criação de medidas públicas como campanhas, ações educativas em escolas, empresas e unidades de saúde que informem os riscos do cigarro, desestimulando o hábito do tabagismo, principalmente entre os adolescentes, além da mobilização de iniciativas legislativas e econômicas que contribuam para criar um macro ambiente social favorável à redução do consumo. Leis que para regularizar a comercialização do tabaco, proibir a venda de cigarro a menores de 18 anos, restringir o consumo de cigarro em ambientes fechados, impedir a veiculação de propagandas e principalmente um aumento dos impostos sobre o produto são medidas eficazes que dificultam o acesso e a disponibilidade dos derivados do tabaco. Estes programas certamente poderão reduzir a incidência e a mortalidade de doenças relacionadas ao tabagismo, incluindo o câncer de pulmão, nas décadas futuras.<sup>1, 2, 4, 9</sup>

### **3. OBJETIVOS**

Estudar a tendência temporal das taxas de mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão no Brasil, correspondente ao período de 1979 a 2004.

Descrever a mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão no Brasil, segundo o sexo e a região do país entre os anos de 1979 a 2004.

## **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1.Fontes de Informação**

#### **4.1.1.Mortalidade**

O material do estudo foi obtido através do banco de dados do Sistema de Informação de Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM/MS). O SIM proporciona a obtenção regular de dados sobre mortalidade, de forma abrangente e confiável, que auxiliam no planejamento e na avaliação das ações de saúde.<sup>13</sup>

O documento de entrada no sistema é a Declaração de Óbito (DO), documento padronizado para todo o território nacional desde o ano de 1975, uniformizando o registro das informações exigidas por lei e necessárias à elaboração das estatísticas. Uma das informações primordiais na DO é a causa básica de óbito, que é codificada a partir do declarado pelo médico, segundo regras estabelecidas pela Organização Mundial da Saúde. Por meio de um fluxo adequado, as informações contidas nas DOs chegam ao nível central, que as torna de domínio público. Tais dados estão disponíveis no Anuário de Estatística de Mortalidade, em CD-ROM ou através da INTERNET, pela página do DATASUS ([www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)).<sup>13</sup>

O SIM utilizou a nona Revisão do Código Internacional de Doenças (CID – 9) para codificar os óbitos ocorridos nos anos de 1979 a 1995 e a décima Revisão (CID – 10) a partir de 1996. Foram incluídos no estudo os óbitos por neoplasia maligna da traquéia, brônquios e pulmão discriminados nas categorias do CID – 9 162 e CID10 C33- C34. Os óbitos foram ainda categorizados segundo a macrorregião de residência, sexo e faixa etária (em grupos quinquenais até 75 ou mais anos), correspondendo a todo período de cobertura nacional do SIM.

#### **4.1.2.População**

As informações sobre o número de habitantes discriminados por região, sexo e faixa etária em cada ano estudado foram obtidas através do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Os dados populacionais são provenientes dos censos de 1980, 1991 e 2000, da contagem populacional de 1996 e, para os anos intercensitários, foram utilizadas as estimativas populacionais realizadas anualmente por meio das Pesquisas Nacionais de Amostras Domiciliares (PNAD).

## 4.2. Técnicas Estatísticas

### 4.2.1. Padronização dos Coeficientes

O aumento da sobrevida da população brasileira nos últimos 20 anos é amplamente conhecido. Para evitar que tais modificações no perfil etário populacional interferissem na estimação de tendências e na comparação de dados de diferentes períodos, procedeu-se à padronização dos coeficientes de mortalidade por sexo e faixa etária. As taxas foram ajustadas empregando-se o método direto de padronização, sendo considerada como padrão a população brasileira masculina do ano de 2002 (Tabela 1). Para realizar este procedimento utilizou-se o software Excel 2003

Tabela 1- Distribuição da população masculina segundo faixa etária no ano de 2002.

<i>Faixa Etária</i>	<b>População</b>
0 a 4 anos	8.576.101
5 a 9 anos	8.647.739
10 a 14 anos	9.027.353
15 a 19 anos	9.275.151
20 a 24 anos	8.284.765
25 a 29 anos	7.018.386
30 a 34 anos	6.552.583
35 a 39 anos	6.128.670
40 a 44 anos	5.262.880
45 a 49 anos	4.334.681
50 a 54 anos	3.508.396
55 a 59 anos	2.652.652
60 a 64 anos	2.207.345
65 a 69 anos	1.679.404
70 a 74 anos	1.258.388
75 ou mais anos	1.546.299
Total	85.960.393

### 4.2.2. Tendência Temporal de Mortalidade

Investigou-se a tendência de mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão para o Brasil como um todo, bem como sua distribuição entre os sexos e entre as diferentes regiões do país: norte, nordeste, centro-oeste, sudeste e sul.

Na análise da tendência foi empregado o procedimento de Prais-Winsten para regressão linear generalizada, a partir do qual se estimaram os parâmetros da regressão e com a correção da autocorrelação de primeira ordem. O teste permitiu avaliar se as tendências de mortalidade estavam em ascensão, declínio ou estacionárias, além de quantificar as taxas de variações anuais. Foram calculados os respectivos intervalos de confiança (95%) e



considerada estacionária a tendência cujo coeficiente de regressão não foi diferente de zero ( $p > 0,05$ ). Esta análise estatística foi realizada no software SPSS versão 8.0.

A apreciação visual de tendências em representações gráficas de séries temporais é, muitas vezes, prejudicada pela rugosidade do polígono de frequências delineado. Esta rugosidade é causada pelo movimento de variação aleatória que, em adição à tendência, se faz presente na série temporal. Para evitar que esse efeito prejudicasse a aferição visual das tendências, os gráficos delineados empregaram o recurso de alisamento por médias móveis de ordem 3 das séries temporais delineadas.

## 5. RESULTADOS

No período que compreendeu os anos de 1979 a 2004 foram registrados no Brasil 287.484 óbitos decorrentes de câncer de pulmão, traquéia e brônquios, sendo 207.457 em homens e 80.027 em mulheres. As mortes decorrentes de câncer de pulmão foram responsáveis por aproximadamente 12% da mortalidade geral por neoplasias no país durante o período estudado.

O coeficiente de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil aumentou de 6,68 óbitos por 100.000 habitantes em 1979 para 8,85 no ano de 2004. Os coeficientes padronizados de acordo com sexo e região do país no período de 1979 a 2004 são apresentados na tabela 2.

Tabela 2 - Coeficientes padronizados de mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão segundo sexo e região do país - Brasil, 1979 - 2004.

	Norte		Nordeste		Centro Oeste		Sul		Sudeste		Brasil	
	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem	Masc	Fem
1979	6,95	2,26	2,88	1,04	5,78	2,60	17,86	4,48	14,07	3,88	10,64	3,04
1980	6,55	2,26	2,94	1,07	6,22	2,62	17,96	4,44	14,20	3,82	10,75	3,02
1981	6,29	2,11	3,18	1,12	6,79	2,99	18,85	4,33	14,52	3,89	11,12	3,05
1982	6,27	2,14	3,32	1,14	7,50	3,53	19,31	4,48	14,81	3,83	11,40	3,07
1983	6,48	2,11	3,41	1,20	7,74	3,70	19,91	4,59	15,10	3,91	11,67	3,15
1984	6,60	2,22	3,45	1,27	8,34	3,62	19,90	4,78	15,20	3,95	11,75	3,23
1985	6,79	2,25	3,40	1,30	8,41	3,74	20,05	4,85	15,41	3,98	11,87	3,28
1986	6,82	2,24	3,50	1,34	9,08	4,33	20,29	5,23	15,34	4,07	11,94	3,42
1987	7,25	2,44	3,62	1,43	9,17	4,80	20,86	5,49	15,50	4,18	12,16	3,56
1988	7,20	2,61	3,88	1,46	9,40	4,71	21,37	5,61	15,22	4,26	12,21	3,63
1989	7,40	2,73	4,05	1,50	9,14	4,36	21,57	5,59	15,35	4,35	12,33	3,67
1990	6,64	2,76	4,00	1,52	9,34	4,30	21,79	5,79	15,34	4,41	12,32	3,74
1991	6,58	2,64	4,00	1,61	9,48	4,22	21,68	6,11	15,47	4,52	12,38	3,87
1992	6,31	2,80	3,96	1,65	9,62	4,54	22,60	6,29	15,52	4,59	12,52	3,96
1993	7,17	2,90	4,19	1,72	9,97	4,59	23,30	6,60	15,66	4,75	12,81	4,11
1994	7,84	3,22	4,31	1,83	10,99	5,24	24,05	6,88	15,89	4,93	13,12	4,31
1995	8,32	3,33	4,49	1,90	11,53	5,42	22,90	7,02	15,79	4,97	13,01	4,38
1996	8,20	3,49	4,59	2,06	11,59	5,62	22,37	7,01	15,64	4,96	12,90	4,44
1997	8,05	3,45	4,82	2,18	10,84	5,43	22,12	7,06	15,35	4,94	12,76	4,47
1998	8,21	3,67	5,02	2,35	11,08	5,64	22,93	7,39	15,41	5,17	12,99	4,70
1999	7,72	3,72	5,06	2,34	10,84	5,68	22,54	7,40	14,98	5,21	12,72	4,72
2000	7,56	4,25	5,11	2,45	11,29	5,70	21,81	7,34	14,67	5,19	12,51	4,77
2001	7,23	4,19	5,21	2,62	10,91	5,59	21,28	7,13	14,41	5,08	12,31	4,72
2002	7,73	4,48	5,51	2,88	11,43	5,76	21,51	7,34	14,52	5,24	12,53	4,93
2003	7,88	4,26	5,86	3,08	11,94	6,28	22,29	7,64	14,76	5,54	12,89	5,18
2004	8,22	4,48	6,07	3,16	12,56	6,56	22,75	7,91	14,77	5,74	13,07	5,37

O aumento anual da mortalidade por câncer de pulmão no Brasil correspondeu a 1,08% (Tabela 3). As maiores taxas de mortalidade, durante todo o período, foram observadas no sexo masculino, variando de 10,64 em 1979 para 13,07 óbitos por 100.000 homens em 2004, com um aumento de 0,77% ao ano. Entre as mulheres, o aumento anual correspondeu a 2,44% , com taxas variando de 3,04 óbitos por 100.000 mulheres em 1979 para 5,37 óbitos por 100.000 mulheres em 2004 (Tabelas 2 e 3). As séries temporais de mortalidade para os sexos masculino e feminino no Brasil são apresentadas na figura 1.

Tabela 3 - Análise da tendência de mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão segundo o sexo e região do país, Brasil 1979 – 2004.

		NORTE	NORDESTE	CENTRO-OESTE	SUDESTE	SUL	BRASIL
<b>Masc.</b>	Tendência	0,91%	2,82%	2,73%	0,13%	0,93%	0,77%
	IC (95%)	0,42 - 1,40	2,57 - 3,08	2,10 - 3,36	-0,16 - 0,44	0,49 - 1,38	0,47 - 1,07
	Interpretação	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Estável</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>
<b>Fem.</b>	Tendência	3,39%	4,45%	3,36%	1,68%	2,57%	2,44%
	IC (95%)	2,99 - 3,79	4,20 - 4,90	2,56 - 4,17	1,49 - 1,86	2,17 - 2,97	2,27 - 2,6
	Interpretação	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>
<b>Ambos</b>	Tendência	1,63%	3,30%	2,88%	0,41%	1,17%	1,08%
	IC (95%)	1,23 - 2,03	3,03 - 3,57	2,20 - 3,57	0,20 - 0,63	1,57 - 1,17	0,86 - 1,29
	Interpretação	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>	<b>Aumento</b>

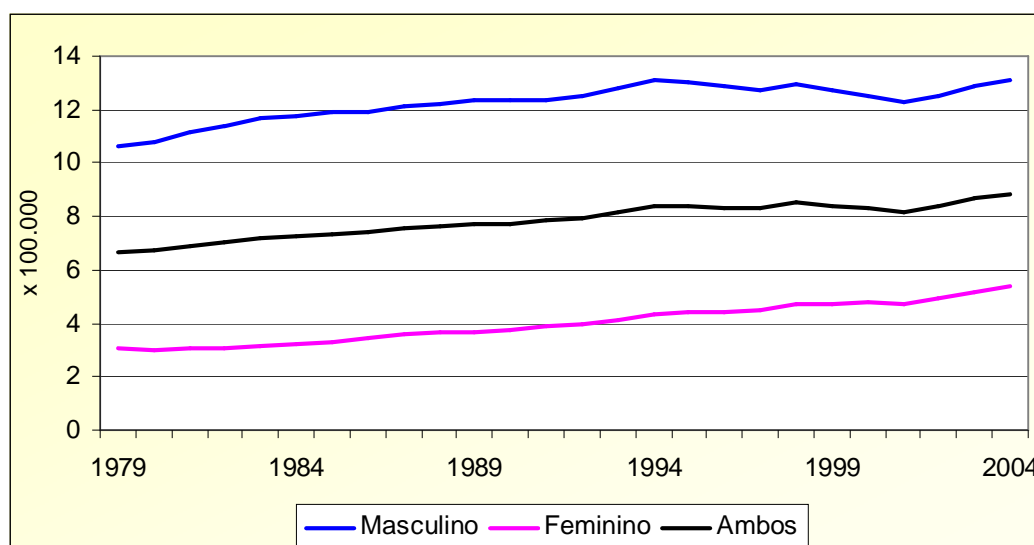


Figura 1- Série histórica da mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão - Brasil 1979- 2004.

As regiões Sul e Sudeste, durante todo o período investigado, apresentaram as maiores taxas de mortalidade por câncer de pulmão, correspondendo a 14,54 e 9,69 óbitos por 100.000 habitantes, respectivamente, no ano de 2004. A região Centro-Oeste apresentou taxas semelhantes às das Regiões Norte e Nordeste no início do período, entretanto, no ano de 2004 a taxa foi igual a 9,50 por 100.000 habitantes, muito próxima dos valores observados na região Sudeste. As menores taxas no ano de 2004 encontraram-se nas regiões Norte (6,36 por 100.000 habitantes) e Nordeste (4,49 por 100.000 habitantes). A série histórica é apresentada na figura 2.

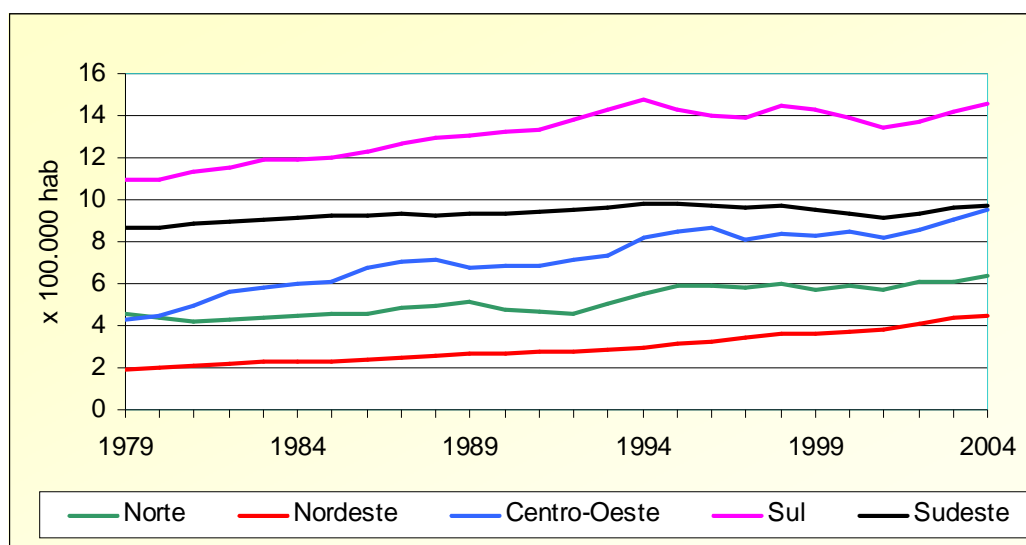


Figura 2 - Série histórica da mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão para ambos os sexos, regiões do Brasil 1979 - 2004.

A análise da tendência de acordo com o sexo e com as diferentes regiões do país demonstrou que apenas entre os homens do Sudeste houve estabilidade na mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmões entre 1979 e 2004. Nas demais regiões e para ambos os sexos a tendência foi de acréscimo. No Nordeste foi identificado o maior acréscimo de mortalidade no período (3,30%), tanto para o sexo masculino (2,82%) quanto para o feminino (4,45%). Na sequência surgem as regiões Centro-Oeste, Norte e Sul, com aumentos anuais de 2,88%, 1,63% e 1,17% respectivamente. Os incrementos nas taxas de mortalidade foram, em todas as regiões, maiores entre as mulheres (Tabela 3).

As taxas de mortalidade da população masculina são representadas na figura 3, sendo a região Sul a que apresentou os maiores coeficientes (22,75 óbitos por 100.000 habitantes em 2004) seguida da região Sudeste (14,76 óbitos por 100.000). A região Centro-Oeste destacou-se, com uma taxa de mortalidade passando de 5,78 óbitos por 100.000 homens em 1979 para 12,56 óbitos por 100.000 homens em 2004, o que corresponde a um aumento anual de 2,72%.

Este acréscimo fez com que em 2004, os coeficientes de mortalidade se tornassem muito semelhantes aos observados na região Sudeste (14,76 óbitos por 100.000 homens em 2004). As menores taxas foram observadas na região Norte (8,22 por 100.000 em 2004) e Nordeste (6,07 por 100.000) (Tabela2).

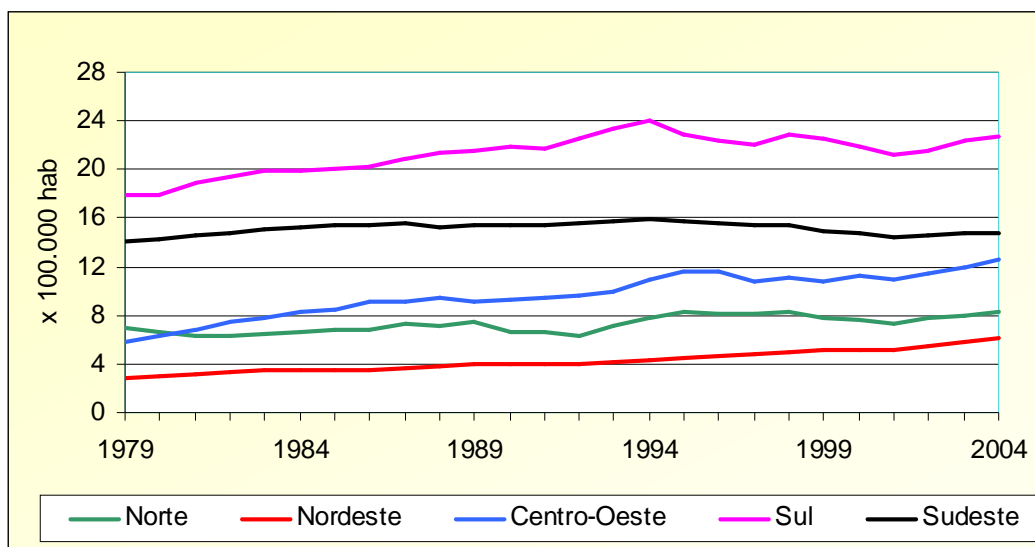


Figura 3- Série histórica da mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão para o sexo masculino, Brasil 1979 – 2004

A população feminina também tem na região Sul a maior taxa (7,91 óbitos por 100.000 mulheres em 2004), seguida pela região Centro-Oeste (6,56 óbitos por 100.000 mulheres em 2004) que, com um acréscimo anual 3,36%, ultrapassou, após 1994, as taxas de mortalidade apresentadas pelas mulheres da região Sudeste (5,74 óbitos por 100.000 mulheres em 2004). A série histórica para a população feminina é apresentada na figura 4.

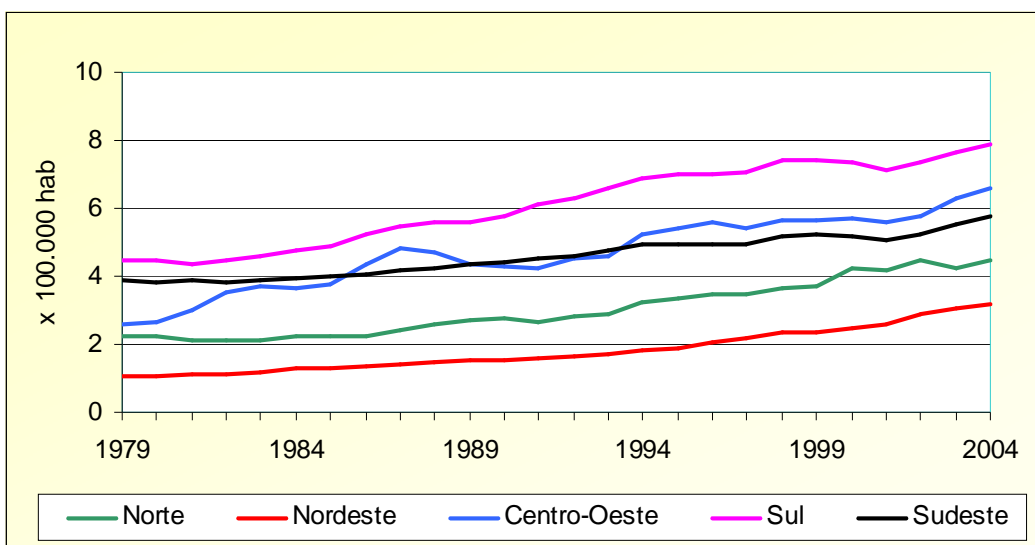


Figura 4 - Série histórica das taxas de mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão para o sexo feminino, Brasil 1979 - 2004

## 6. DISCUSSÃO

A análise da tendência de mortalidade por câncer de pulmão no Brasil guarda dependência com os dados oriundos do Sistema de Informações sobre Mortalidade do Ministério da Saúde (SIM/MS), sendo assim, quanto melhor a qualidade dos dados disponibilizados pelo SIM, maior a fidedignidade do estudo.

O SIM se destaca pela obrigatoriedade no preenchimento das declarações de óbito, coleta dos dados e publicação anual das estatísticas de mortalidade, critérios definidos desde a década de 70.<sup>13</sup> Em geral, para os sítios mais comuns de neoplasia, como pulmão, mama e estômago, a Declaração de Óbito é suficientemente confiável, apresentando tendências muito semelhantes aos dados reais de mortalidade.<sup>42</sup> Não obstante, o quadro ainda é de sub-notificação, sobretudo no Norte e no Nordeste do Brasil. É freqüente o preenchimento incorreto ou incompleto das informações nas Declarações de Óbito, resultando no aumento da proporção de óbitos por “causas mal definidas”, o que pode comprometer a consistência do indicador.<sup>41, 43</sup>

No período estudado, foram empregadas duas revisões do Código Internacional de Doenças, sendo que, de 1979 a 1995 foi utilizada a 9ª Revisão e a partir de 1996 a 10ª Revisão, entretanto, não houve alteração significativa para o câncer de traquéia, brônquios e pulmão. Assim, apesar de apresentar algumas limitações, os dados apresentados pelo SIM são capazes de descrever os padrões de mortalidade por câncer, possibilitando o dimensionamento da magnitude e do impacto da neoplasia pulmonar no Brasil.<sup>41</sup>

Sabe-se que taxas elevadas de mortalidade por neoplasias malignas, como o câncer de pulmão, estão fortemente relacionadas ao envelhecimento da população. Ao se controlar o efeito da mudança na estrutura etária através da padronização dos coeficientes, pôde-se afastar a influência do aumento da expectativa de vida dos brasileiros durante o período estudado sobre as taxas de mortalidade.

Ao acompanhar a evolução das taxas de mortalidade por câncer de pulmão no país durante os anos de 1979 a 2004, observou-se um incremento real dos coeficientes, tanto nos homens quanto nas mulheres, em todas as regiões. A população masculina do Sudeste representa a única exceção, com taxas tendendo à estabilidade durante todo o período. O aumento na mortalidade por câncer de pulmão, bem como a estabilidade nos óbitos por este agravo entre a população masculina do Sudeste também foram observados por Wünsch-Filho

(2002) ao descrever a tendência temporal de mortes por neoplasias malignas no Brasil durante a década de 80 e início dos anos 90.<sup>44</sup>

Os resultados mostram que as taxas de mortalidade por neoplasia pulmonar são maiores no sexo masculino, todavia, ao analisar a tendência, fica claro o aumento expressivo da mortalidade entre as mulheres. As taxas de mortalidade por câncer de pulmão entre homens brasileiros (13,07/100.000 homens em 2004) são semelhantes às encontradas em países em desenvolvimento como o México (16,65/100.000 nos anos de 1995 -1999), porém, podem ser consideradas baixas, quando comparadas às registradas em países desenvolvidos como Estados Unidos (76,9/100.000 homens em 2000) e Reino Unido (59,1/100.000 homens em 2000). A diferença é observada também para o sexo feminino, sendo que as taxas no Brasil (5,37/100.000 mulheres em 2004) e México (7,27/100.000 mulheres nos anos de 1995-1999) são significativamente inferiores às dos Estados Unidos (41,2/100.000 mulheres em 2000) e Reino Unido (29,4/100.00 mulheres em 2000).<sup>21,42</sup> Nas últimas décadas, na maioria dos países desenvolvidos, a mortalidade por câncer de pulmão no sexo masculino está diminuindo ou com tendência estável, enquanto que entre as mulheres permanece ascendente. Este fato tem sido relacionado à constante queda observada no consumo de cigarros nestes países nas últimas décadas. Nos países menos desenvolvidos, como o Brasil, as taxas de mortalidade são crescentes em ambos os sexos, o que denota uma fase precoce da epidemia do tabagismo.<sup>19</sup>

Na análise regional, as maiores taxas de mortalidade por neoplasia pulmonar foram encontradas no Sul e Sudeste, regiões que apresentam maior desenvolvimento socioeconômico. As regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte, respectivamente, foram as que apresentaram maior tendência de acréscimo. Este quadro reproduz internamente no país tendências similares às observadas no mundo: altos coeficientes de mortalidade por câncer de pulmão são observados em países desenvolvidos, enquanto que nos países em desenvolvimento há um aumento significativamente maior nas tendências de mortalidade por neoplasia pulmonar.

O Centro-Oeste destaca-se por apresentar coeficientes de mortalidade semelhantes ao Norte e Nordeste no início do período, porém nos últimos anos observou-se um padrão semelhante aos coeficientes do Sul e Sudeste. Vale ressaltar que, nas décadas de 80 e 90, o Centro-Oeste sofreu um forte processo de urbanização e foi alvo de intensa migração, principalmente de indivíduos originários do Sul e do Sudeste do país, o que pode ter contribuído para o incremento dos coeficientes.<sup>44</sup>

As cinco regiões do país, por sua heterogeneidade cultural, demográfica, sócio-econômica e política, têm suas populações submetidas a diferentes fatores de risco e de proteção. Diferem também quanto à qualidade dos registros de óbitos, ao acesso aos serviços de saúde, à qualidade dos serviços prestados e à capacidade diagnóstica e terapêutica.<sup>38</sup>

Diversos estudos demonstram que a incidência e a mortalidade por câncer de pulmão refletem, em parte, os fatores de risco aos quais determinada população foi previamente exposta.<sup>3,19</sup> O tabagismo, a exposição passiva à fumaça do cigarro, a poluição atmosférica, a dieta, a exposição ocupacional (asbesto, radônio, arsênio, cromo, níquel, hidrocarbonetos policíclicos, sílica) e a doença pulmonar obstrutiva crônica são fatores importantes na carcinogênese pulmonar.<sup>2</sup>

Entre todos os fatores citados, o tabagismo merece atenção especial. Estima-se que as substâncias carcinógenas do tabaco e sua ação sobre oncogenes são responsáveis por 91,5% dos casos de câncer de pulmão em homens e por 78,5% dos casos nas mulheres, desse modo, é coerente relacionar as diferenças regionais de mortalidade e as diferenças entre os sexos com os diferentes padrões de consumo do tabaco no país.<sup>20</sup> O Brasil é o maior exportador de folhas de tabaco e o segundo maior produtor mundial de fumo, sendo que as maiores plantações encontram-se no Sul.<sup>48, 49</sup> O Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos não Transmissíveis<sup>50</sup>, realizado em 2002 e 2003 em 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal mostrou que a prevalência total de tabagismo na população brasileira acima de 15 anos foi de 19%. De uma forma geral, as cidades menos populosas e menos industrializadas apresentaram menores prevalências. Das oito capitais com maiores prevalências, sete situam-se no Sul e Sudeste, regiões responsáveis pelo maior registro de óbitos por neoplasia pulmonar. Os maiores percentuais foram observados em Porto Alegre (25%), Curitiba (22%) e Florianópolis (21%), seguidas por, São Paulo (20%) e Belo Horizonte (20%). Em todas as cidades, a estimativa pontual do percentual de fumantes foi maior entre os homens, particularmente entre as cidades do Norte, Nordeste e Centro-Oeste.<sup>50</sup>

Entretanto, ao comparar os dados do Inquérito Domiciliar (2002/2003)<sup>50</sup> com os da Pesquisa Nacional de Saúde e Nutrição (1989)<sup>51</sup> na qual a prevalência de tabagismo no Brasil foi de 31,7%, observa-se assim uma diminuição no consumo de tabaco no país no período de 1989 a 2002/2003.

A redução do tabagismo, atribuída à mudanças no comportamento causadas pelas campanhas públicas, pode justificar a estabilidade dos coeficientes na população masculina do Sudeste. Mesmo que, oficialmente, as restrições ao uso do cigarro tenham ocorrido mais intensamente em um período mais recente em âmbito nacional, na prática já vinham sendo



aplicadas políticas estaduais e municipais nesse sentido.<sup>49</sup> Em capitais do Sudeste, como Rio de Janeiro e São Paulo, o declínio do tabagismo entre 1989 e 2002/2003 correspondeu a 43,3% e 33,3% respectivamente, sendo que as maiores percentagens de cessação do tabagismo foram observadas entre os homens.<sup>50,51</sup>

O aumento expressivo das taxas entre as mulheres observado no presente estudo também pode estar relacionado ao consumo de cigarros e ter origem histórica e cultural. O tabagismo iniciou no mundo como um comportamento predominantemente dos homens de países industrializados, sendo um hábito pouco comum entre as mulheres até a década de 40. O impacto do desenvolvimento e da globalização provocou mudanças significativas no comportamento feminino. Com uma participação cada vez maior no mercado de trabalho, poder aquisitivo e poder de decisão, a mulher passou a exercer um diferente papel na sociedade. Diante deste quadro, a indústria do tabaco, com o intuito de expandir suas vendas, iniciou campanhas publicitárias voltadas especificamente para este grupo populacional, em geral envolvendo modelos atléticos que associam ao cigarro conceitos de beleza, sucesso, inteligência, liberdade de expressão, poder, emancipação e independência. Estas estratégias tornaram o hábito de fumar um comportamento social aceitável e até positivo que, associado ao fácil acesso e ao baixo custo do produto, fez e continua fazendo com que o número de fumantes seja cada vez maior, principalmente entre mulheres e jovens de países em desenvolvimento.<sup>38, 21</sup>

Além disso, as mulheres parecem ser mais suscetíveis aos efeitos carcinogênicos do tabaco, e o risco de desenvolver câncer de pulmão é 1,5 vezes maior do que em homens, apesar destes começarem a fumar mais cedo, inalarem mais profundamente a fumaça e fumarem mais cigarros por dia.<sup>52,53</sup> Acredita-se que os efeitos adversos do tabaco causam maiores danos no DNA das mulheres, diminuindo sua capacidade de reparo e aumentando a frequência das mutações.<sup>38</sup> Estudos sugerem também um possível papel dos hormônios reprodutivos femininos no desenvolvimento do câncer de pulmão, particularmente o estrogênio. Entretanto, as bases biológicas para uma possível diferença na susceptibilidade entre os sexos permanecem incertas e mais pesquisas são necessárias para elucidar o tema.<sup>4, 38,55</sup>

Outra hipótese para justificar as tendências regionais observadas consiste na qualidade dos registros de óbitos. Durante o período estudado, houve uma melhoria dos indicadores no país. A razão entre óbitos informados e estimados no Brasil, que em 1997 era de 70,9 %, passou em 1998 para 81,7 %.<sup>46</sup> As taxas de mortalidade por causas mal definidas apresentaram queda em todas as regiões, particularmente nas regiões Norte, Nordeste e

Centro-Oeste. O Sul, no ano de 1998, foi a região que apresentou a melhor qualidade de informação sobre causa de morte, com apenas 7,7% de óbitos classificados no Capítulo de Causas Mal Definidas seguida pelo Sudeste com 10% e Centro-Oeste com 10,6%. O Norte e o Nordeste têm deficiências no sistema de registros, podendo-se atribuir, pelo menos parcialmente, o incremento observado na mortalidade durante o período às melhorias nas fontes de informação. A região Nordeste, por exemplo, apresentava no ano de 1991, 41,2% das mortes registradas como “causas mal definidas”, já em 1998, este percentual diminuiu para 29,8%, indicando melhoria qualitativa das estatísticas de mortalidade.<sup>12,13</sup>

Além do sistema de registro de óbitos, os coeficientes de mortalidade regionais podem ter sofrido influência das desigualdades nos serviços de saúde. A atenção à saúde, no Brasil, é realizada através da combinação de dois sistemas: o público, de acesso universal, responsável pelo atendimento de 76% da população, e o denominado sistema de assistência suplementar à saúde ou privado, sendo que deste, 95% é população urbana com forte concentração no Sudeste e Sul.<sup>46</sup>

Entre 1976 e 1999 a rede de atenção à saúde passou por reformas e apresentou uma extraordinária expansão, com ritmo diferenciado entre as regiões. Houve um expressivo crescimento no número de consultas/habitante nas regiões Norte, Nordeste e Centro Oeste, possibilitando a identificação de casos de neoplasia pulmonar que possivelmente antes nem ao menos chegavam ao serviço de saúde. É nessas regiões que se observa também crescimento das internações, enquanto nas demais há redução, como resultado das mudanças na esfera tecnológica e da maior ênfase na prevenção e na atenção ambulatorial além da maior cobertura pelo sistema privado.<sup>46</sup> Dados do Ministério da Saúde apontam ainda um aumento na proporção de profissionais de saúde por mil habitantes em todas as regiões, particularmente no Norte e Nordeste, entretanto os índices ainda se mantêm muito inferiores aos observados no Sul e Sudeste, que historicamente têm concentrado os recursos de assistência à saúde.<sup>46</sup>

Quanto aos métodos diagnósticos, segundo o IBGE, há uma maior concentração (68,2%) de equipamentos tecnológicos de maior complexidade como tomografia computadorizada e ressonância magnética \_ essenciais no diagnóstico e estadiamento da neoplasia pulmonar \_ nas regiões Sul e Sudeste, sendo a maioria pertencente ao setor privado. O sistema público disponibiliza apenas 25,9% dos equipamentos existentes no país.<sup>46</sup>

Diante dos resultados encontrados e dos padrões atuais de tabagismo, fica clara a magnitude do câncer de pulmão como problema de saúde pública. A neoplasia pulmonar constitui uma das mais letais formas de câncer, com um pobre prognóstico quando

diagnosticada.<sup>6, 9</sup> Isto é consequência da história natural da doença, que permanece grande parte de sua evolução sem sinais ou sintomas clínicos e apresenta taxas de crescimento e disseminação rápidas. Pelo prognóstico mais favorável de tumores pequenos e limitados, o diagnóstico precoce é de suma importância.<sup>57</sup> Novas tecnologias prometem auxiliar no diagnóstico, como a tomografia computadorizada espiral de baixa dose, a broncoscopia autofluorescente e marcadores moleculares em análises citológicas de escarro. No entanto, apesar dos avanços nos métodos de imagem, o diagnóstico do câncer de pulmão ainda é feito em estágios avançados da doença, com poucas opções terapêuticas.<sup>2, 33, 39</sup>

O progresso na terapia para o câncer de pulmão nos últimos 20 anos também foi modesto. Os tratamentos disponíveis, especialmente a quimioterapia associada ou não à radioterapia, são ainda muito tóxicos. A investigação de novos agentes é prioridade e os interesses estão focados na terapia gênica, porém os estudos estão em fase inicial, sem grande sucesso relatado.<sup>6, 40</sup>

O rastreamento para indivíduos considerados de alto risco para o desenvolvimento de neoplasia pulmonar não faz parte das políticas de saúde pública em nenhum país, tendo em vista o alto custo destes programas e a ineficácia dos métodos no diagnóstico precoce.<sup>39</sup> Quanto às técnicas disponíveis há mais tempo, como o raio-x de tórax e a citologia do escarro, trava-se um longo debate acerca de sua eficiência, desde os anos 80. Estudos chegaram a conclusão de que o rastreamento de população por meio do raio-x de tórax é eficaz na detecção precoce e na taxa de ressecção cirúrgica, mas não na redução da taxa de mortalidade, o mesmo valendo para análise convencional do escarro.<sup>19, 55</sup>

Com métodos de rastreamento inefetivos, diagnóstico tardio e poucas opções terapêuticas, observa-se que a sobrevida média cumulativa em 5 anos para a neoplasia pulmonar não tem apresentado alteração significativa nas últimas décadas, variando entre 13 e 21% em países desenvolvidos ( 15% nos Estados Unidos e 10% na Europa) e entre 7 a 10% nos países em desenvolvimento, muito diferente de cânceres como o de mama, colo uterino e estômago, que apresentaram melhora importante na sobrevida nos últimos anos.<sup>12</sup>

Segundo estudos realizados pelo Banco Mundial, além do custo em anos de vida perdidos, os custos em saúde graças às doenças relacionadas ao fumo resultam em uma perda de 200 bilhões de dólares por ano, sendo metade delas em países de baixa renda. Para o tratamento do câncer de pulmão, em particular, o custo estimado para um sistema público de saúde gira em torno de 18.000 dólares por ano de vida do paciente após o diagnóstico, enquanto que a implementação de programas de controle e prevenção do tabagismo

corresponde a uma pequena fração deste. Devem-se considerar também os custos não mensuráveis, como o impacto negativo do tabaco no meio ambiente.<sup>25</sup>

Sendo assim, é essencial o desenvolvimento de ações para combater o tabagismo, com um foco muito além da dimensão do indivíduo, buscando abarcar variáveis sociais, políticas e econômicas. Tendo em vista que o cigarro brasileiro é um dos mais baratos do mundo, o aumento nas taxas do produto seria uma medida estratégica. Um recente estudo do Banco Mundial mostra que um aumento nos preços do tabaco é eficiente na redução do consumo além de aumentar a renda dos cofres públicos. Um acréscimo de 10% nos preços pode provocar um decréscimo de 7% no consumo de tabaco nos países em desenvolvimento. O efeito pode ser ainda mais forte se a proporção arrecadada pelo estado for utilizada na promoção de campanhas anti-tabagismo.<sup>25</sup> As ações legislativas devem envolver medidas para proteger a população, especialmente os jovens, das propagandas; para regular e monitorar os produtos do tabaco quanto à sua composição e emissão de poluentes; para utilizar as próprias embalagens de derivados de tabaco para informar a população de forma contundente sobre a real dimensão dos riscos do tabagismo; para limitar o acesso dos jovens aos produtos de tabaco pelo controle de mecanismos de venda e pelo controle do mercado ilegal; e para proteger a população dos riscos do tabagismo passivo.<sup>23,25</sup>

Os resultados apresentados no presente estudo podem ser úteis na elaboração de políticas públicas voltadas para a redução do tabagismo, impedindo que as taxas de mortalidade por neoplasia pulmonar se igualem às apresentadas por países desenvolvidos como Estados Unidos e Reino Unido. A diminuição da prevalência de fumantes refletirá tardiamente na diminuição da morbidade e mortalidade por neoplasia pulmonar, bem como das demais doenças relacionadas ao consumo do tabaco como a doença cardiovascular e os cânceres de boca, faringe, laringe, esôfago, pâncreas, rins, bexiga e colo uterino.

## CONCLUSÕES

1 - A tendência de mortalidade por câncer de traquéia, brônquios e pulmão no Brasil mostrou-se ascendente, em ambos os sexos, durante os 25 anos estudados.

2 - O sexo masculino apresentou as maiores taxas de mortalidade durante os anos de 1979 a 2004, entretanto a maior tendência de acréscimo ocorreu entre as mulheres. Somente a população masculina da região Sudeste manteve coeficientes estáveis durante todo o período.

3 - Entre as cinco regiões, o Sul e o Sudeste apresentaram os maiores coeficientes de mortalidade para câncer de traquéia, brônquios e pulmão, seguidos pelo Centro-Oeste, com coeficientes intermediários, Norte e Nordeste, com as menores taxas. A maior tendência de acréscimo foi observada nas regiões Nordeste e Centro-Oeste, respectivamente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 .Zamboni M. Epidemiologia do câncer de pulmão. J. Pneumologia 2002;28:41-47.
2. Bilello KS, Murin S, Matthay RA. Epidemiology, etiology, and prevention of lung cancer. Clin Chest Med 2002;23(1):1-25.
3. Doll R, Hill AB. The mortality of doctor in relation to their smoking habits: a preliminary report. BMJ 1954;1:1451 - 1455.
4. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. Chest 2003;123(1 Suppl):21S-49S.
5. Duncan BB, Schmidr MI, Giuliani ERJ. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 2ª edição ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
6. Goldman L, Bennett JC. Cecil Tratado de Medicina Interna. 21ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001.
7. World Health Organization. Cancer: WHO cancer control programme. 2006. Disponível em <http://www.who.int/cancer/en/>. Acesso em 20 mar 2006.
8. Flanders WD, Lally CA, Zhu BP, Henley SJ, Thun MJ. Lung cancer mortality in relation to age, duration of smoking and daily cigarette consumption: results from Cancer Prevention Study II. Cancer Res 2003;63(19):6556-62.
9. Younes RN. Câncer de pulmão: Prevenção, diagnóstico e tratamento. Experiência de tratamento no hospital do Câncer AC Camargo. São Paulo; 2001.
10. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2006. Atlanta: American Cancer Society; 2006. Disponível em: <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2006PWSecured.pdf>. Acesso em 23 maio 2006.
11. U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: Incidence and Mortality Web-based Report Version. Atlanta (GA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute; 2005.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. 94p.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Informações sobre Mortalidade. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/>.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [homepage na Internet]. Rio de Janeiro; c1996-2006 [atualizada em 7 mar. 2006; acesso 14 mar. 2006]. Disponível em [http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?id=469](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=469).

15. World Health Organization. Câncer in Developed countries: assessing the trends. WHO Chronicle 1985; 39:109-15.
16. Ozlu T, Bulbul Y. Smoking and lung cancer. Tuberk Toraks 2005;53(2):200-9.
17. Kuper H, Boffetta P, Adami HO. Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. J Intern Med 2002;252(3):206-24.
18. World Health Organization. Tobacco or health: a global status report. Geneva; 1997.
19. Tcyzynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung Cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention and early detection. Lancet Oncol 2003;4(1):45-55.
20. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Nacional de Controle do Tabagismo, Prevenção e Vigilância do Câncer. Falando sobre o Câncer de Pulmão. Rio de Janeiro: MS/INCA; 2000.
21. World Health Organization. Gender in Lung Cancer and Smoking Research. Geneva; 2003. Disponível em <http://www.who.int/gender/en/>, acesso em 23/04/2006.
22. Wunsch-Filho V, Boffetta P, Colin D, Moncau JE. Familial cancer aggregation and the risk of lung cancer. Sao Paulo Med J 2002;120(2):38-44.
23. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Falando sobre Tabagismo. Ministério da Saúde. 3ª edição;1998.
24. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. Bmj 1997;315(7114):980-8.
25. World Health Organization. Women and the tobacco epidemic: Challenges for the 21<sup>st</sup> Century. Geneva: World Health Organization; 2001.
26. International Agency for Research on Cancer. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans;2004;83:1-1438.
27. Coultas DB, Samet JM. Occupational lung cancer. Clin Chest Med. 1992 Jun;13(2):341-54.
28. Darby S. Residential radon, smoking and lung cancer. Radiat Res 2005;163(6):696.
29. Pelucchi C, Pira E, Piolatto G, Coggiola M, Carta P, La Vecchia C. Occupational silica exposure and lung cancer risk: a review of epidemiological studies 1996-2005. Ann Oncol 2006;17(7):1039-50.
30. Dragnev KH, Stover D, Dmitrovsky E. Lung cancer prevention: the guidelines. Chest 2003;123(1 Suppl):60S-71S.
31. Kelley MJ, McCrory DC. Prevention of lung cancer: summary of published evidence. Chest 2003;123(1 Suppl):50S-59S.

32. Duarte RLdM, Paschoal MEM. Marcadores moleculares no câncer de pulmão: papel prognóstico e sua relação com tabagismo. *J Bras Pneumol*. 2005;32(1):56-65.
33. Tarantino AB. Doenças pulmonares. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1990.
34. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
35. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(11):869-70.
36. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):826-34.
37. Hart C, et al. Social class differences in lung cancer mortality: risk factor explanations using two Scottish cohort studies. *International Journal of Epidemiology*;30:268-274.
38. Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004;25(2):391-400.
39. Ganti AK, Mulshine JL. Lung cancer screening. *Oncologist* 2006;11(5):481-7.
40. Biesalski HK, Bueno de Mesquita B, Chesson A, Chytil F, Grimble R, Hermus RJ, et al. European Consensus Statement on Lung Cancer: risk factors and prevention. Lung Cancer Panel. *CA Cancer J Clin* 1998;48(3):167-76; discussion 164-6.
41. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Câncer no Brasil: dados dos registros de base populacional, vol 3. Rio de Janeiro: INCA; 2003.
42. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L, Negri E, Levi F, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann Oncol* 2005;16(3):489-511.
43. Mello Jorge, Prado MH, Sabina Léa Davidson Gotlieb, Laurent R. A saúde no Brasil: análise do período 1996 a 1999 i. - Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde. 2000
44. Wünsch-Filho V, Moncau J. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2002;48:250-257.
45. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. O problema do câncer no Brasil. 4ª ed. Rio de Janeiro; 1997.
46. Organização Pan-Americana da Saúde. O perfil do sistema de serviços de saúde Brasil. 2ª ed; 2001.
47. Cavalcante CM. O controle do tabagismo no Brasil: avanços e desafios. *Rev. Psiquiatria Clínica* 2005:283 - 300.
48. Menezes AM, Horta BL, Oliveira ALB, Kaufmann RA, Duquia R, Diniz A, et al. Risco de câncer de pulmão, laringe e esôfago atribuível ao fumo. *Rev Saúde Pública* 2002;129 - 134.



49. BRASIL.Ministério da Saúde. Prevalência de Tabagismo no Brasil. Dados dos inquéritos epidemiológicos em capitais brasileiras. Rio de Janeiro. 2004.
50. BRASIL.Ministério da Saúde. Inquérito domiciliar sobre comportamento de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis. Brasil, 15 capitais e Distrito Federal 2002-2003. Brasília; 2004.
51. BRASIL. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição: Perfil de Crescimento da População Brasileira de 0 a 25 anos. Brasília: INAN; 1990.
52. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005;127(3):768-77.
53. Teixeira E, Conde S, Alves P, Ferreira L, Figueiredo A, Parente B. Lung cancer and women. *Rev Port Pneumol* 2003;9(3):225-47.
54. Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Vachon CM, Limburg PJ, et al. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. *Am J Epidemiol* 2002;156(12):1114-22.
55. Belvedere O, Grossi F. Lung Cancer Highlights from ASCO 2005. *Oncologist* 2006;11(1):39-50.
- .

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normalização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005.

## FICHA DE AVALIAÇÃO

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pela Resolução /2003 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE SAÚDE PÚBLICA

ALUNO: TIANA FAVERO ROSSI

PROFESSOR: \_\_\_\_\_

NOTA

1. FORMA .....

2. CONTEÚDO .....

3. APRESENTAÇÃO ORAL .....

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO .....

MÉDIA: \_\_\_\_\_ (\_\_\_\_\_)

Assinatura: \_\_\_\_\_